

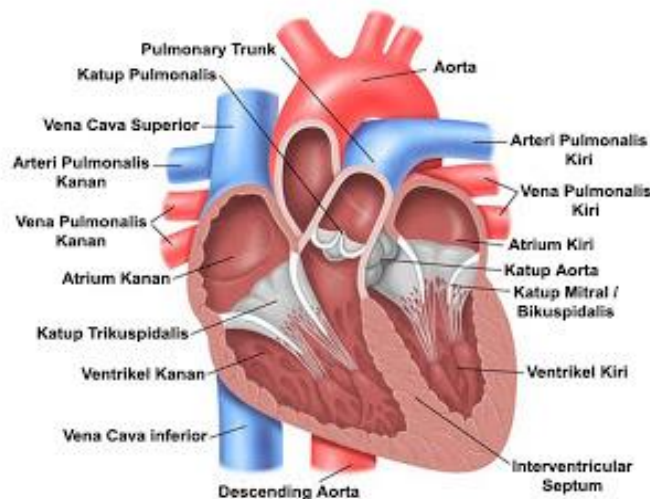
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jantung

2.1.1 Anatomi Jantung

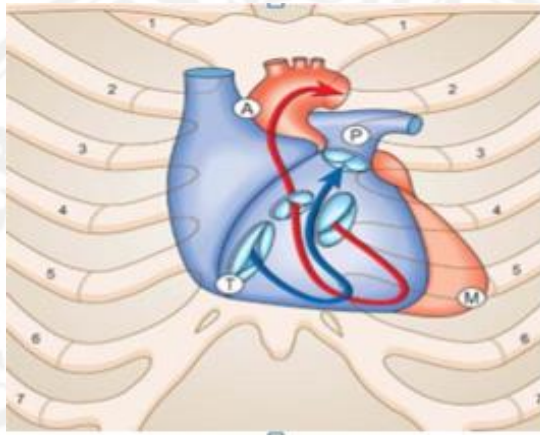
Jantung adalah organ berongga dan berotot seukuran kapalan tangan. Jantung berfungsi sebagai pompa yang memberi tekanan pada darah untuk menghasilkan gradien tekanan yang dibutuhkan untuk mengalirkan darah ke jaringan. Organ jantung terletak di rongga toraks (dada) sekitar garis tengah antara sternum (tulang dada) di sebelah anterior dan vertebra (tulang belakang) di posterior. Jantung terdiri dari empat ruang yaitu atrium kanan, atrium kiri, ventrikel kanan, dan ventrikel kiri (Sherwood, 2013).



Gambar 2.1 Anatomi Jantung (Sherwood, 2013).

Atrium adalah ruangan sebelah atas jantung dan berdinding tipis, sedangkan ventrikel adalah ruangan sebelah bawah jantung. dan mempunyai dinding lebih tebal karena harus memompa darah ke seluruh tubuh. Atrium kanan berfungsi sebagai penampung darah rendah oksigen dari seluruh tubuh. Atrium kiri berfungsi menerima darah yang kaya oksigen dari paru-paru dan mengalirkan darah tersebut ke paru-paru. Ventrikel kanan berfungsi menerima darah dari atrium kanan dan memompakannya ke paru-paru. Ventrikel kiri berfungsi untuk memompakan darah yang kaya oksigen keseluruh tubuh (Sherwood, 2013).

Dinding jantung memiliki tiga lapisan tersendiri dari lapisan tipis dibagian dalam yaitu endotel, merupakan suatu jenis jaringan epitel yang melapisi bagian dalam seluruh sistem sirkulasi. Lapisan tengah yaitu miokardium, terdiri dari otot jantung dan membentuk bagian terbesar dinding jantung. Suatu lapisan tipis dibagian luar yaitu epikardium, yang membungkus jantung (Sherwood, 2013). Kebanyakan lapisan dinding jantung terdiri oleh miokardium, khususnya di ventrikel. Ketika jantung berkontraksi, khususnya ventrikel, miokardium akan memproduksi gerakan seperti memeras karena serat otot jantungnya yang berbentuk *double helix*. Gerakan ini menyebabkan volume ruang ventrikel mengecil sehingga darah terpompa masuk ke aorta atau arteri pulmonaris (Moore *et al.*, 2010).



Gambar 2.2 Letak Jantung dalam Rongga Toraks dan Tempat Mendengarkan Suara **Katup Jantung**, **A = Aorta**, **P = Pulmonal**, **M = Mitral**, **T = Triskupid** (Standring, S. 2008. Gray's Anatomy: The Anatomical Basic of Clinical Practice. 14th ed)

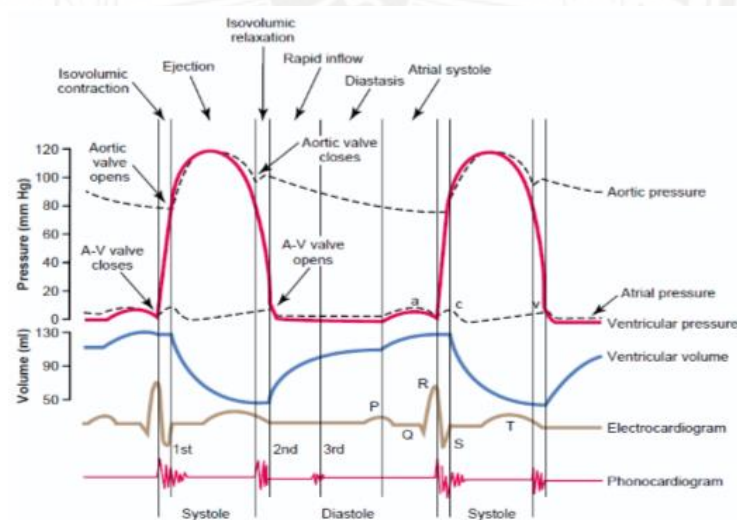
2.1.2 Fisiologi Jantung Dan Pembuluh Darah Jantung

2.1.2.1 Siklus Jantung

Siklus jantung adalah siklus yang dimulai dari satu detakan jantung ke awal dari detakan selanjutnya. Setiap siklus dimulai dari aksi potensial yang terbentuk spontan dari SA node, yang terletak di dinding lateral superior dari atrium kanan dekat dengan pintu masuk vena cava superior. Aksi potensial berjalan dari SA node melalui kedua atrium dan kemudian melalui A-V bundle ke ventrikel. Karena suatu sistem rancangan dalam sistem konduksi dari atrium ke ventrikel, ada perlambatan lebih dari

0,1 detik dari hantaran listrik dari atrium ke ventrikel. Ini memungkinkan atrium untuk berkontraksi untuk mengisi darah ke ventrikel sebelum kontraksi ventrikel yang kuat dimulai. Diastol merupakan suatu keadaan dimana jantung, terutama ventrikel terisi darah diikuti periode kontraksi yang dikenal sistol (Guyton & Hall, 2006).

Selama sistol atrium yang terjadi 0,1 detik, atrium mengalami kontraksi. Pada waktu yang sama, ventrikel mengalami relaksasi. Depolarisasi SA node menyebabkan depolarisasi atrium, yang ditandai gelombang P di elektrokardiografi (EKG), kemudian menyebabkan sistol dari atrium. Ketika atrium berkontraksi, atrium mendesak tekanan dari darah, yaitu melawan tekanan dari darah yang melalui katup atrioventrikuler ke dalam ventrikel. Sistol dari atrium menyumbang darah sebanyak 25 ml darah ke dalam tiap ventrikel (kira-kira 105 ml). Pada akhir sistol dari atrium juga merupakan akhir dari diastol ventrikel. Tiap ventrikel telah berisi 130 ml pada akhir periode relaksasi dan volume darah tersebut disebut volume akhir diastolik atau *end-diastolic volume* (EDV). Kompleks QRS pada EKG menandakan awal dari depolarisasi ventrikel (Guyton & Hall, 2006).



Gambar 2.3 Siklus Jantung (Guyton, A. C., Hall, J. E. 2006. Textbook Of Medical Physiology. 11th Ed. Philadelphi)

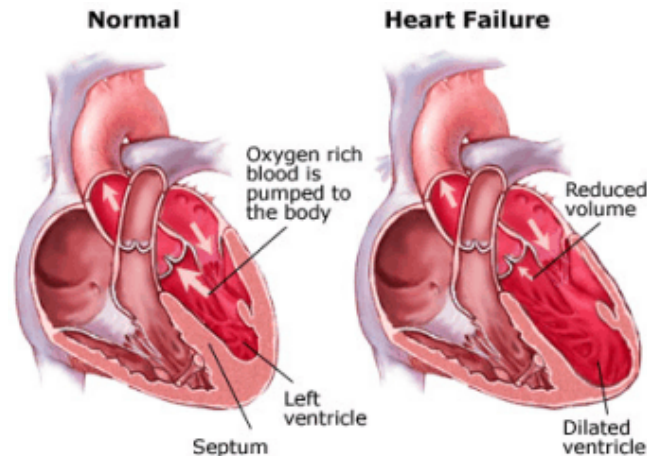
Setelah itu, dilanjutkan sistol dari ventrikel yang disebabkan depolarisasi ventrikel. Selama sistol ventrikel, yang berlangsung 0,3 detik, ventrikel berkontraksi dan pada waktu yang bersamaan, atrium mengalami relaksasi pada diastol atrium. Ketika sistol ventrikel dimulai, tekanan meningkat di dalam

ventrikel dan mendorong darah melalui katup atrioventrikuler sehingga katupnya tertutup. Untuk sekitar 0,05 detik, baik katup semilunar dan atrioventrikuler tertutup, periode ini disebut kontraksi isovolumetrik. Kontraksi terus menerus membuat tekanan dalam ventrikel terus meningkat dengan tajam sampai melewati 80 mmHg pada ventrikel kiri dan 20 mmHg pada ventrikel kanan. Pada saat itu, darah dari jantung mulai dipompakan. Tekanan terus meningkat sampai 120 mmHg pada ventrikel kiri dan 25-35 mmHg pada ventrikel kanan. Periode ketika katup semilunar terbuka disebut ejeksi ventrikuler dan berlangsung selama 0,25 detik. Darah yang dipompakan baik ke aorta maupun ke arteri pulmonaris sebanyak 70 ml. Volume ini disebut volume sekuncup (*stroke volume*) dan sisanya sebanyak 60 ml disebut volume akhir sistol (*end-systolic volume*). Gelombang T dalam EKG menandakan awal dari repolarisasi ventrikel (Tortora, 2009).

2.2 Definisi Gagal Jantung

Gagal jantung (Heart Failure) adalah sindrom klinis progresif yang disebabkan oleh ketidakmampuan jantung memompa darah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Gagal jantung terjadi akibat adanya gangguan yang mengurangi pengisian ventrikel (disfungsi diastolik) dan/atau kontraktilitas miokard (disfungsi sistolik) (DiPiro *et al.*, 2015).

Tanda-tanda gagal jantung adalah dispnea, kelelahan yang dapat membatasi toleransi latihan, retensi cairan. Gagal jantung disebabkan oleh gangguan kemampuan jantung untuk mengisi dan memompa darah secara adekuat. Keadaan ini sering kali disertai peningkatan abnormal volume darah dan cairan interstisial, oleh sebab itu istilahnya menjadi gagal jantung “kongestif” karena gejalanya termasuk dispnea dari kongesti paru-paru pada gagal jantung kiri dan edema perifer. Pada gagal jantung kanan, penyebabnya mencakup penyakit jantung arteriosclerosis, infark miokardium, penyakit jantung hipertensif, penyakit katup jantung, kardiomiopati dilatasi, dan penyakit jantung kongenital (Richard, 2002).

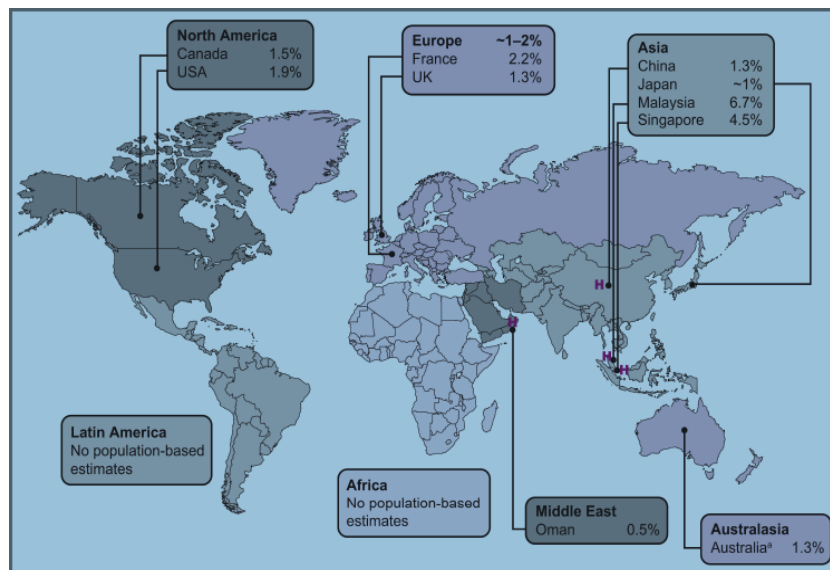


Gambar 2.4 Perbedaan Jantung Normal Dengan Yang Mengalami Gagal Jantung

2.3 Epidemiologi Gagal Jantung

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian secara global. Pada tahun 2008, diperkirakan 17,3 juta penduduk di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskular, dimana jumlah tersebut mewakili 30% dari semua kematian global. Dari kematian tersebut, diperkirakan 7,3 juta disebabkan oleh penyakit jantung koroner dan 6,2 juta karena stroke (WHO, 2013).

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama, dengan prevalensi lebih dari 5,8 juta di Amerika Serikat, dan lebih dari 23 juta di seluruh dunia. Gagal jantung bukanlah diagnosis penyakit, tetapi sindrom klinik yang mungkin mempunyai karakteristik yang berbeda tergantung pada usia, jenis kelamin, ras atau etnis, dan status ejeksi fraksi ventrikel kiri (Bui *et al.*, 2011). Pada *Framingham heart Study* dikatakan sebagai penyebab gagal jantung 46% pada laki-laki dan 27% pada wanita. Adapun prevalensi penyakit gagal jantung di Indonesia berdasarkan Riskesdas 2013, sebesar 0,3%. Data ditentukan berdasarkan hasil wawancara pada responden umur ≥ 15 tahun berupa gabungan kasus penyakit yang pernah didiagnosis dokter atau kasus yang mempunyai gejala penyakit gagal jantung. Prevalensi penyakit meningkat seiring dengan bertambahnya umur, tertinggi pada umur 65 – 74 tahun (0,5%) untuk yang terdiagnosis dokter (Riskesdas, 2013).



Gambar 2.5 Proporsi Penduduk Yang Hidup Dengan Gagal Jantung Di Masing-Masing Negara Di Seluruh Dunia (Heart Failure Preventing Disease And Death Worldwide)

2.4 Etiologi Gagal Jantung

Gagal jantung dapat disebabkan oleh banyak hal. Secara epidemiologi cukup penting untuk mengetahui penyebab dari gagal jantung, di negara maju penyakit arteri koroner dan hipertensi merupakan penyebab terbanyak sedangkan di negara berkembang yang menjadi penyebab terbanyak adalah penyakit jantung katup dan penyakit jantung akibat malnutrisi. Pada beberapa keadaan sangat sulit untuk menentukan penyebab dari gagal jantung. Terutama pada keadaan yang terjadi bersamaan pada penyakit jantung koroner pada Framingham Study dikatakan sebagai penyebab gagal jantung pada 46% laki-laki dan 27% pada wanita. Faktor risiko koroner seperti diabetes dan merokok juga merupakan faktor yang dapat berpengaruh pada perkembangan dari gagal jantung. Selain itu berat badan serta tingginya rasio kolesterol total dengan kolesterol HDL juga dikatakan sebagai faktor risiko independen perkembangan gagal jantung. Hipertensi telah dibuktikan meningkatkan resiko terjadinya gagal jantung pada beberapa penelitian. Hipertensi dapat menyebabkan gagal jantung melalui beberapa mekanisme, termasuk hipertrofi ventrikel kiri. Hipertensi ventrikel kiri dikaitkan dengan disfungsi ventrikel kiri sistolik dan diastolik dan meningkatkan resiko terjadinya infark miokard, serta memudahkan untuk terjadinya aritmia baik itu aritmia atrial

maupun aritmia ventrikel. Ekokardiografi yang menunjukkan hipertrofi ventrikel kiri berhubungan kuat dengan perkembangan gagal jantung (Gibbs, 2000).

Kardiomiopati didefinisikan sebagai penyakit pada otot jantung yang bukan disebabkan oleh penyakit koroner, hipertensi, maupun penyakit jantung kongenital, katup ataupun penyakit pada perikardial. Kardiomiopati dibedakan menjadi empat kategori fungsional: dilatasi (kongestif), hipertrofik, restriktif dan obliterasi. Kardiomiopati dilatasi merupakan penyakit otot jantung dimana terjadi dilatasi abnormal pada ventrikel kiri dengan atau tanpa dilatasi ventrikel kanan. Penyebabnya antara lain miokarditis virus, penyakit pada jaringan ikat seperti SLE, sindrom *Churg-Strauss* dan poliarteritis nodosa. Kardiomiopati hipertrofik dapat merupakan penyakit keturunan (autosomal dominan) meski secara sporadik masih memungkinkan. Ditandai dengan adanya kelainan pada serabut miokard dengan gambaran khas hipertrofi septum yang asimetris yang berhubungan dengan obstruksi outflow aorta (kardiomiopati hipertrofik obstruktif). Kardiomiopati restriktif ditandai dengan kekakuan serta *compliance* ventrikel yang buruk, tidak membesar dan dihubungkan dengan kelainan fungsi diastolik (relaksasi) yang menghambat pengisian ventrikel. Penyakit katup sering disebabkan oleh penyakit jantung rematik, walaupun saat ini sudah mulai berkurang kejadiannya di negara maju. Penyebab utama terjadinya gagal jantung adalah regurgitasi mitral dan stenosis aorta. Regurgitasi mitral dan regurgitasi aorta menyebabkan kelebihan beban volume (peningkatan preload) sedangkan stenosis aorta menimbulkan beban tekanan (peningkatan *afterload*). Aritmia sering ditemukan pada pasien dengan gagal jantung dan dihubungkan dengan kelainan struktural termasuk hipertrofi ventrikel kiri pada penderita hipertensi. Atrial fibrilasi dan gagal jantung seringkali timbul bersamaan. Alkohol dapat berefek secara langsung pada jantung, menimbulkan gagal jantung akut maupun gagal jantung akibat aritmia (tersering atrial fibrilasi). Mengonsumsi alkohol yang berlebihan dapat menyebabkan kardiomiopati dilatasi (penyakit otot jantung alkoholik). Alkohol menyebabkan gagal jantung 2 – 3% dari kasus. Alkohol juga dapat menyebabkan gangguan nutrisi dan defisiensi tiamin. Obat – obatan juga dapat menyebabkan gagal jantung. Obat kemoterapi seperti doxorubicin dan obat antivirus seperti zidofudin juga dapat

menyebabkan gagal jantung akibat efek toksik langsung terhadap otot jantung (Gibbs, 2000).

Pada gagal jantung, curah jantung tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh, atau dapat memenuhi kebutuhan hanya dengan peningkatan pengisian (*preload*), mekanisme kompensasi mungkin mampu untuk mempertahankan curah jantung saat istirahat, namun tidak cukup selama menjalani aktivitas fisik. Fungsi jantung akhirnya menurun, dan gagal jantung akhirnya menjadi berat (dekompensata). Hal tersebut dapat dicetuskan oleh penyakit akut, stress, dan obat-obatan (Aaronson & ward, 2010).

Tabel II. 1 Penyebab Yang Mendasari Gagal Jantung.

Gangguan primer	Contoh
Disfungsi miokard	Penyakit jantung iskemik, diabetes militus, kehamilan, kardiomiopati kongenital
Overload volume	Regurgitasi katup aorta dan mitral
Overload tekanan	Stenosis aorta dan mitral, hipertensi
Gangguan pengisian	Perikarditis restriktif: penyakit jantung reumatik Tamponade jantung: tekanan cairan berlebihan perikard
Aritmia	Fibrilasi atrium
Curah tinggi	Tirotoksikosis, pintas arteriovenosa, anemia

(Aaronson & ward, 2010)

2.5 Klasifikasi Gagal Jantung

Klasifikasi berbagai sindrom gagal jantung dibuat berdasarkan gambaran yang mendominasi sindrom klinis secara keseluruhan. Hal tersebut dapat membantu menegaskan diagnosis. Klasifikasi berdasarkan abnormalitas struktural jantung (ACC/AHA) atau berdasarkan gejala berkaitan dengan kapasitas fungsional (NYHA) tertera pada tabel.

Tabel II.2 Klasifikasi Gagal Jantung

Tahap ACC/AHA		Kelas Fungsional NYHA	
TAHAP	Deskripsi	KELAS	Deskripsi

A	Pasien mempunyai resiko tinggi terhadap perkembangan gagal jantung tetapi tidak menunjukkan struktur abnormal dari jantung	Kelas 1	Tidak terdapat batasan dalam melakukan aktifitas fisik. Aktifitas fisik sehari-hari tidak menimbulkan kelelahan, palpitasi atau sesak nafas
B	Pesien yang telah mengalami penyakit jantung struktural, yang menyebabkan gangguan jantung tapi belum pernah menunjukkan tanda-tanda atau gejala gagal jantung	Kelas II	Terdapat batasan aktivitas ringan. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, namun aktivitas fisik sehari-hari menimbulkan kelelahan, palpitasi atau sesak nafas
C	Pasien yang memiliki atau sebelumnya pernah memiliki gejala-gejala gagal jantung, yang disebabkan penyakit struktural	Kelas III	Terdapat batasan aktivitas bermakna. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, tetapi aktivitas fisik ringan menyebabkan kelelahan, palpitasi atau sesak
D	Pasien dengan penyakit jantung struktural tingkat lanjut dan gejala-gejala jantung pada istirahat, walaupun telah diberi terapi medis maksimal dan membutuhkan intervensi khusus	Kelas IV	Tidak dapat melakukan aktivitas fisik tanpa keluhan. Terdapat gejala saat istirahat. Keluhan meningkat saat melakukan aktivitas

(Dickstein *et al.*, 2008)

2.6 Macam-Macam Gagal Jantung

2.6.1 Gagal Jantung Sistolik Dan Diastolik

Gagal jantung sistolik adalah ketidakmampuan kontraksi jantung memompa sehingga curah jantung menurun dan menyebabkan kelemahan, fatik, kemampuan aktivitas fisik menurun dan gejala hipoperfusi lainnya. Gagal jantung diastolik adalah gangguan relaksasi dan gangguan pengisian ventrikel. Gangguan jantung diastolik didefinisikan sebagai gagal jantung dengan fraksi ejeksi lebih dari 50%. Diagnosis dibuat dengan pemeriksaan Doppler-ekokardiografi (Sudoyo, 2009).

Penatalaksanaan ditunjukan untuk menghilangkan atau mengurangi penyebab gangguan diastolik seperti fibrosis, hipertrofi, atau iskemia kedua jenis gangguan ini tidak dapat dibedakan dari pemeriksaan jasmani, foto toraks atau EKG dan hanya dapat dibedakan dengan eko-Doppler (Sudoyo, 2009).

2.6.2 Gagal Jantung *Low Output* Dan *High Output*

Low output HF disebabkan oleh hipertensi, kardiomiopati dilatasi, kelainan katup dan perikard. High Output HF ditemukan pada penurunan resistensi vascular sistemik seperti hipertiroidisme, anemia, kehamilan, fistula A-V, beri-beri dan penyakit Paget (Sudoyo, 2009).

2.6.3 Gagal Jantung Akut Dan Kronik

Contoh klasik gagal jantung akut adalah robekan daun katup secara tiba-tiba akibat endokarditis, trauma atau infark miokard luas. Curah jantung yang turun tiba-tiba menyebabkan penurunan tekanan darah tanpa disertai edema perifer. Contoh gagal jantung kronis adalah kardiomiopati dilatasi atau kelainan multivalvular yang terjadi secara perlahan lahan. Kongesti perifer sangat menyolok, namun tekanan darah masih terpelihara dengan baik (Sudoyo, 2009).

2.6.4 Gagal Jantung Kanan dan Gagal Jantung Kiri

Gagal jantung kiri akibat kelemahan ventrikel, meningkatkan tekanan vena pulmonalis dan paru menyebabkan pasien sesak napas dan ortopnea. Gagal jantung kanan terjadi jika kelainannya melemahkan ventrikel kanan seperti pada hipertensi pulmonal primer/sekunder, tromboemboli paru kronik sehingga terjadi kongesti vena sistemik yang menyebabkan edema perifer, hepatomegali dan distensi vena jugularis (Sudoyo, 2009).

2.7 Faktor Resiko Gagal Jantung

Tabel II.3 faktor resiko gagal jantung

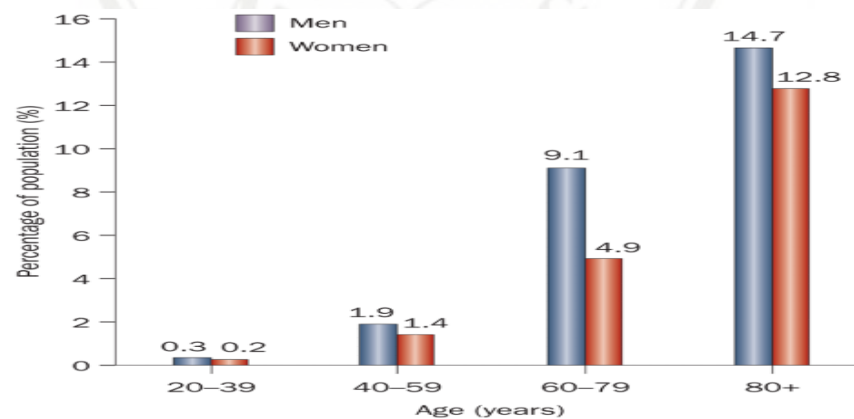
FAKTOR RISIKO GAGAL JANTUNG	
Tidak dapat dirubah	Dapat dirubah
Usia	Hipertensi
Jenis kelamin pria	Obesitas
Riwayat CVD di keluarga	Inaktivitas fisik
Etnik, ras	Diabetes mellitus
	Dislipidemia
	Merokok
	Penyakit kardiovaskuler lainnya

(Aaronson & ward, 2010)

2.7.1 Faktor Risiko Yang Tidak Dapat Dirubah

2.7.1.1 Usia

Gagal jantung merupakan penyakit usia lanjut. Gagal jantung terjadi pada sekitar 2% pasien dibawah 50 tahun, namun lebih dari 10% pasien berusia diatas 65 tahun (Aaronson & ward, 2010). Berdasarkan laporan data statistik dari *The National Health And Nutrition Examination Survey*, tahun 2003-2006 pravalensi gagal jantung di USA semakin meningkat jumlahnya seiring dengan bertambahnya usia (Bui *et al.*, 2011).



Gambar 2.6 Prevalensi gagal jantung dengan usia dan jenis kelamin di Amerika Serikat (Bui *et al.*, 2011)

2.7.1.2 Jenis Kelamin

Resiko paling besar untuk terserang penyakit jantung adalah pada laki-laki dengan usia lebih dari 45 tahun dan pada wanita usia lebih dari 55 tahun (Teetha, 2008). Wanita paruh baya lebih jarang mengalami CVD dibandingkan dengan pria. Perbedaan ini berkurang secara progresif setelah menopause, hal ini terjadi karena peran esterogen. Kerja esterogen yang berpotensi menguntungkan adalah sebagai antioksidan, menurunkan LDL dan meningkatkan HDL, menstimulasi ekspresi, aktivitas oksida nitrat sintase serta menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan produksi plasminogen (Aaronson & ward, 2010).

2.7.1.3 Riwayat CVD Di Keluarga

Berbagai survei epidemiologi telah menunjukkan adanya predisposisi familial terhadap CVD. Hal ini sebagian besar disebabkan karena banyak faktor resiko, misalnya hipertensi (Aaronson & ward, 2010).

Seseorang tidak dapat merubah faktor keturunan atau riwayat penyakit CVD di keluarga. Faktor keturunan patut untuk dicemaskan, karena merupakan hal yang paling penting untuk diketahui apakah penyakit yang terjadi dalam keluarga dan melakukan konsultasi ke dokter (Teetha, 2008).

2.7.2 Faktor Resiko Yang Dapat Dirubah

2.7.2.1 Hipertensi

Hipertensi didefinisikan sebagai keadaan tekanan darah diatas 140/90 mmHg. Hipertensi memicu terjadinya aterosclerosis dengan merusak endotel dan menyebabkan efek berbahaya lain pada dinding arteri besar. Semakin tinggi beban kerja jantung yang ditambah dengan arteri yang meningkat juga menyebabkan penebalan dinding ventrikel kiri (hipertropi ventrikel kiri) merupakan penanda kerusakan kardiovaskular yang lebih serius (Aaronson & ward, 2010).

Pada Study Framingham dikatakan, hipertensi telah dibuktikan meningkatkan risiko terjadinya gagal jantung pada beberapa penelitian. Hipertensi dapat menyebabkan gagal jantung melalui beberapa mekanisme, termasuk hipertrofi ventrikel kiri. Hipertensi ventrikel kiri dikaitkan dengan disfungsi ventrikel kiri sistolik dan diastolik dan meningkatkan risiko terjadinya infark miokard, serta memudahkan untuk terjadinya aritmia baik itu aritmia atrial maupun aritmia ventrikel (Gibbs, 2007).

2.7.2.2 Obesitas/ Dislipidemia

Dislipidemia merupakan suatu kondisi heterogen yang ditandai oleh kadar abnormal pada satu atau lebih lipoprotein. Dislipidemia mencakup kadar LDL yang tinggi dalam plasma. LDL memiliki peran utama dalam menyebabkan aterosklerosis karena LDL dapat dikonversi menjadi bentuk teroksidasi, yang bersifat merusak dinding vascular (Aaronson & ward, 2010).

2.7.2.3 Inaktivitas fisik

Tingkat kebugaran yang rendah dapat menyebabkan HDL plasma yang menurun, tekanan darah yang lebih tinggi, dan resistensi insulin serta obesitas. Studi menunjukkan bahwa tingkat kebugaran yang sedang hingga tinggi berkaitan dengan penurunan mortalitas CVD setengah kalinya (Aaronson & ward, 2010).

2.7.2.4 Diabetes mellitus

The American Heart association menganggap diabetes sebagai faktor utama risiko kardiovaskular. Saat ini, diabetes sekitar 150 juta orang di seluruh dunia dan prevalensinya terutama pada usia muda, akan berlipat dua dalam 25 tahun kedepan (ethical digest, 2005).

2.7.2.5 Merokok

Merokok tembakau menyebabkan CVD dengan menurunkan kadar HDL meningkatkan koagulabilitas darah, dan merusak endotel sehingga memicu terjadinya aterosklerosis. Selain itu, terjadi pula stimulasi jantung yang diinduksi nikotin serta penurunan kapasitas darah pengangkut oksigen yang dimediasi oleh karbon monoksida. Efek ini, bersama dengan peningkatan kejadian spasme koroner, menentukan tingkat terjadinya iskemia jantung dan infark miokard (Aaronson & ward, 2010).

Merokok meningkatkan 2-3 kali lipat risiko kematian akibat penyakit jantung koroner dan penyakit kardiovaskular, seseorang berhenti merokok akan mengurangi 50% gangguan kardial dan penyakit lainnya (ethical digest, 2005).

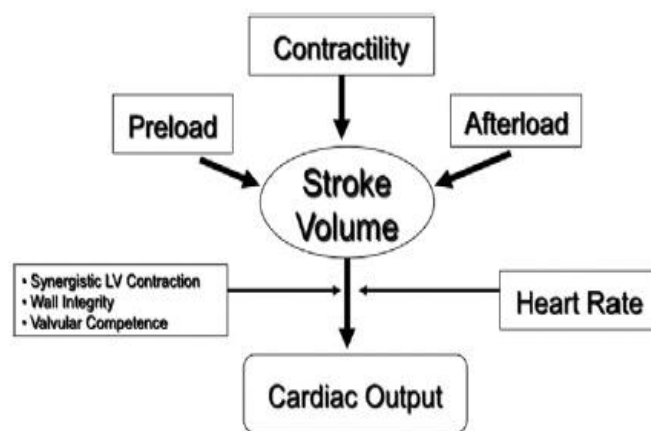
2.8 Patofisiologi Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan kelainan multisistem dimana terjadi gangguan pada jantung, otot skelet dan fungsi ginjal, stimulasi sistem saraf simpatis serta perubahan neurohormonal yang kompleks. Pada disfungsi sistolik terjadi gangguan pada ventrikel kiri yang menyebabkan terjadinya penurunan *cardiac output*. Hal ini menyebabkan aktivasi mekanisme kompensasi neurohormonal, sistem Renin–

Angiotensin–Aldosteron (system RAA) serta kadar vasopresin dan natriuretic peptide yang bertujuan untuk memperbaiki lingkungan jantung sehingga aktivitas jantung dapat terjaga (Jackson, 2000).

2.8.1 Cardiac Output

Perubahan fungsi jantung berhubungan pada penurunan curah jantung, yaitu hasil dari penurunan stroke volume yang disebabkan karena disfungsi sistolik, disfungsi diastolik, atau kombinasi dari keduanya. Secara singkat, disfungsi sistolik terjadi karena hilangnya inotropy intrinsik (kontraktilitas), yang dapat disebabkan oleh perubahan dalam mekanisme transduksi sinyal yang bertanggung jawab untuk mengatur inotropy tersebut. disfungsi sistolik juga terjadi setelah infark miokard akut. disfungsi diastolik mengacu pada sifat diastolik ventrikel yang mengalami "kekakuan" sehingga mengganggu pengisian ventrikel (Klabunde, 2015). Faktor yang mempengaruhi cardiac output yaitu stroke volume. *Stroke volume* biasanya ditentukan tiga faktor utama, *preload*, *afterload*, dan kontraktilitas Seperti yang di jelaskan pada **Gambar 2.7**



Gambar 2.7 faktor yang mempengaruhi *cardiac output* (C.D. Kemp, J.V. Conte / Cardiovascular Pathology 21, 2012).

Faktor: *Preload* adalah jumlah darah yang mengisi jantung berbanding langsung dengan tekanan yang ditimbulkan oleh panjangnya regangan serabut otot jantung pada akhir distolik *Afterload* mengacu pada besarnya tekanan ventrikel yang harus dihasilkan untuk memompa darah melawan perbedaan tekanan yang ditimbulkan oleh tekanan arterioli. Kontraktilitas merupakan inotropik jantung mengacu pada perubahan kekuatan kontraksi yang terjadi pada tingkat sel dan

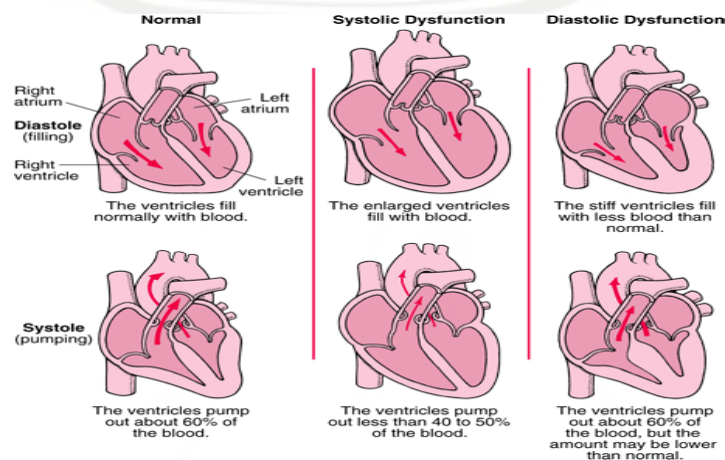
berhubungan dengan perubahan panjang serabut jantung dan kadar kalsium (Kemp & Conte, 2012).

2.8.1.1 Disfungsi Ventrikel Kiri

Disfungsi Ventrikel kiri (LV) dapat dibagi menjadi dua kategori: disfungsi sistolik (gangguan kontraksi ventrikel dan ejsi) dan disfungsi diastolik (gangguan relaksasi dan pengisian ventrikel). disfungsi LV menyebabkan peningkatan jumlah darah di ventrikel maka terjadi peningkatan pada akhir volume sistolik dan diastolik. Sehingga atrium kiri bekerja keras untuk mengeluarkan darah, berdilatasi, dan hipertrofi. Kondisi tersebut tidak memungkinkan untuk menerima seluruh darah yang datang dari vena pulmonalis dan tekanan di atrium kiri meningkat. Hal tersebut menyebabkan edema paru ditandai dengan gejala *Dyspneu* dan terjadilah gagal jantung kiri (Kemp & Conte, 2012).

2.8.1.2 Disfungsi Ventrikel Kanan

Ventrikel kanan mengalami dilatasi dan hipertrofi karena harus bekerja keras untuk memompa darah ke paru-paru. Hal tersebut dikarenakan terjadi peningkatan tekanan pada sistem pembuluh darah di paru-paru akibat gagal jantung kiri. Pada akhirnya mekanisme tersebut gagal. Kegagalan tersebut menyebabkan aliran dari vena cava berbalik kebelakang dan menyebabkan bendungan di sistem pencernaan, hati, ginjal, kaki, dan sacrum. Manifestasi yang tampak adalah edema. Kondisi ini disebut dengan gagal jantung kanan. Gagal jantung kanan biasanya mengikuti gagal jantung kiri, meskipun kadang-kadang dapat terjadi sendiri-sendiri (Kemp & Conte, 2012) (Black & Hawks, 2009).



Gambar 2.8 Perbedaan Antara Jantung Normal Dengan Yang Mengalami Disfungsi Sistolik Dan Diastolik (Anonim, 2011)

Disfungsi sistolik dan diastolik pada akhirnya membuat **mekanisme kompensasi** teraktivasi yaitu *Frank-Starling* untuk bekerja meningkatkan *stroke volume*.

2.8.1.3 Hukum *Frank-Starling*

Ketika fungsi ventrikel jantung melemah, hukum *Frank-Starling* bekerja. Menurut hukum Frank-Starling, pengosongan ventrikel yang tidak adekuat berujung pada peningkatan volume akhir diastole (EDV). Hal ini dinamakan *peningkatan preload*, sehingga isi sekuncup jantung akan meningkat pada kontraksi berikutnya. Dengan kata lain, kontraktilitas jantung berhubungan dengan perpanjangan sarkomer yang disebabkan karena meningkatnya volume akhir diastolik jantung. Pada ventrikel yang sakit, perpendekan otot setelah panjang serat diastolik serta *afterload* berkurang. Awalnya, ventrikel masih mampu mempertahankan *stroke volume* dengan nilai normal pada peningkatan volume EDV. Namun, setelah beberapa waktu, tekanan vena yang mengisi jantung (*filling pressure*) meningkat secara tidak teratur, sehingga kompensasi ini tidak bisa dilakukan (Kemp & Conte, 2012).

Selain itu, karena mekanisme kompensasi otot jantung yang cenderung membuat dilatasi ventrikel, otot ventrikel mengalami relaksasi yang berlebihan atau *overstretched*. Hal ini menyebabkan ventrikel mampu menampung banyak *end diastolic volume*, namun tidak ada peningkatan pada LVEDP (*Left Ventricle End-Diastolic Volume*, untuk memompa ventrikel yang menghasilkan isi sekuncup). Hasilnya adalah penurunan nilai fraksi ejeksi (EF, *ejection fraction*; $EF = SV/ED$) (Kemp & Conte, 2012).

Selanjutnya, kita perlu melihat lebih lanjut bentuk grafik Frank-Starling yang semakin lama semakin datar seiring EDV meningkat. Meskipun bentuk grafik Frank-Starling lebih mendatar, tidak ada garis yang menurun ditemui pada grafik ini. Hal ini disebabkan, peningkatan *preload* yang meningkatkan nilai EDV akan berujung pada regurgitasi mitral. Seiring jantung mengalami dilatasi, peningkatan *stress* ke dinding jantung juga akan meningkatkan *afterload*, yang berujung pada reduksi nilai isi sekuncup. Dengan kata lain, tingginya nilai LVEDP dan inkompetensi katup menyebabkan penurunan *cardiac output* (Kemp & Conte, 2012).

2.8.2 Fase Kompensasi Neurohormonal

Gagal jantung dimulai setelah terjadi penurunan awal dalam kapasitas memompa jantung sehingga tidak mencukupi kebutuhan metabolisme yang dibutuhkan oleh tubuh. penurunan kapasitas awal dalam memompa ini, memicu berbagai mekanisme kompensasi teraktivasi. Dalam jangka pendek, mekanisme ini mampu mengembalikan fungsi kardiovaskular untuk berbagai homeostasis normal dengan hasil bahwa pasien tetap asimtomatik. Namun, dengan waktu aktivasi berkelanjutan dapat menyebabkan kerusakan *end-organ* sekunder dalam ventrikel, dengan memburuknya *remodeling* jantung dan berikutnya dekompensasi jantung (mann, 2010).

Gagal jantung dikaitkan dengan aktivasi neurohormonal dan perubahan dalam kontrol otonom. Meskipun mekanisme neurohormonal kompensasi memberikan dukungan yang berharga untuk jantung dalam keadaan fisiologis normal, mereka juga memiliki peranan penting dalam pengembangan selanjutnya dari gagal jantung kronis (Jackson, 2000).

Berikut akan diuraikan mengenai fase kompensasi yang dilakukan oleh jantung untuk meningkatkan *cardiac output*.

2.8.2.1 Dilatasi Ventrikel

Dilatasi ventrikel meruakan pemanjangan jaringan-jaringan otot sehingga meningkatkan volume dalam ruang jantung. dilatasi menyebabkan peningkatan preload dan curah jantung karena otot yang teregang berkontraksi lebih kuat (hukum starling). Akan tetapi, dilatasi memiliki keterbatasan sebagai mekanisme kompensasi. Otot yang teregang, pada suatu titik akan menjadi tidak efektif serta dilatasi jantung membutuhkan oksigen lebih banyak. Hipoksia pada jantung dapat menurunkan kemampuan kontraksi jantung (Black & Hawks, 2009).

2.8.2.2 Aktivasi Sistem Simpatis

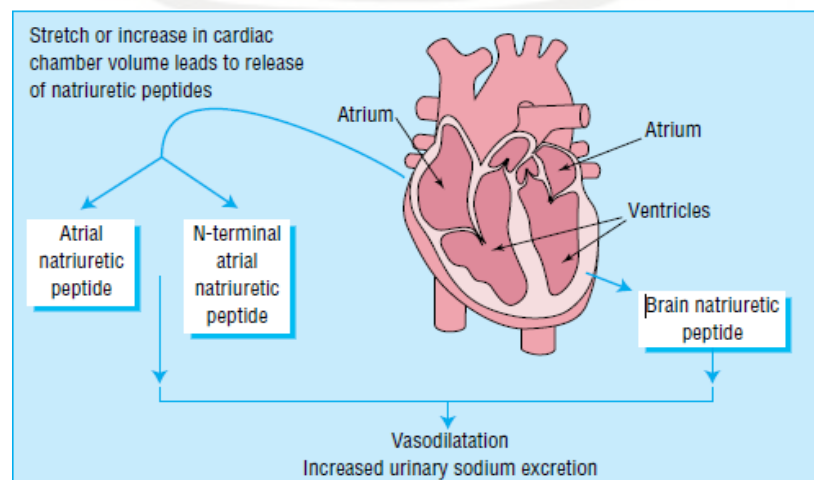
Aktivasi sistem simpatis melalui tekanan pada baroreseptor menjaga *cardiac output* dengan meningkatkan denyut jantung, meningkatkan kontraktilitas serta vasokonstriksi perifer (peningkatan katekolamin). Apabila hal ini timbul berkelanjutan dapat menyebabkan gangguan pada fungsi jantung. Aktivasi simpatis yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya apoptosis miosit, hipertofi dan nekrosis miokard fokal (Jackson, 2000).

2.8.2.3 Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

Stimulasi sistem RAA menyebabkan peningkatan konsentrasi renin, angiotensin II plasma dan aldosteron. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor renal yang poten (arteriol eferen) dan sirkulasi sistemik yang merangsang pelepasan noradrenalin dari pusat saraf simpatis, menghambat tonus vagal dan merangsang pelepasan aldosteron. Aldosteron akan menyebabkan retensi natrium dan air serta meningkatkan sekresi kalium. Angiotensin II juga memiliki efek pada miosit serta berperan pada disfungsi endotel pada gagal jantung (Jackson, 2000).

2.8.2.4 Natriuretik Peptide

Terdapat tiga bentuk natriuretic peptide yang berstruktur hampir sama yang memiliki efek yang luas terhadap jantung, ginjal dan susunan saraf pusat. *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP) dihasilkan di atrium sebagai respon terhadap peregangan menyebabkan natriuresis dan vasodilatasi. Pada manusia *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) juga dihasilkan di jantung, khususnya pada ventrikel, kerjanya mirip dengan ANP. *C-type natriuretic peptide* terbatas pada endotel pembuluh darah dan susunan saraf pusat, efek terhadap natriuresis dan vasodilatasi minimal. Atrial dan brain natriuretik peptide meningkat sebagai respon terhadap ekspansi volume dan kelebihan tekanan dan bekerja antagonis terhadap angiotensin II pada tonus vaskuler, sekresi aldosteron dan reabsorpsi natrium di tubulus renal. Karena peningkatan natriuretic peptide pada gagal jantung, maka banyak penelitian yang menunjukkan perannya sebagai marker diagnostik dan prognosis, bahkan telah digunakan sebagai terapi pada penderita gagal jantung (Jackson, 2000).



Gambar 2.9 Efek Dari Natriuretik Peptide (Jackson G, 2000)

2.8.2.5 Hormone Antidiuretik (Vasopressin)

konsentrasi hormon antidiuretik juga meningkat pada gagal jantung kronis yang parah. konsentrasi tinggi hormon sangat umum terjadi pada pasien yang menerima pengobatan diuretik, dan ini dapat berkontribusi untuk mengarah ke hiponatremia (Jackson, 2000).

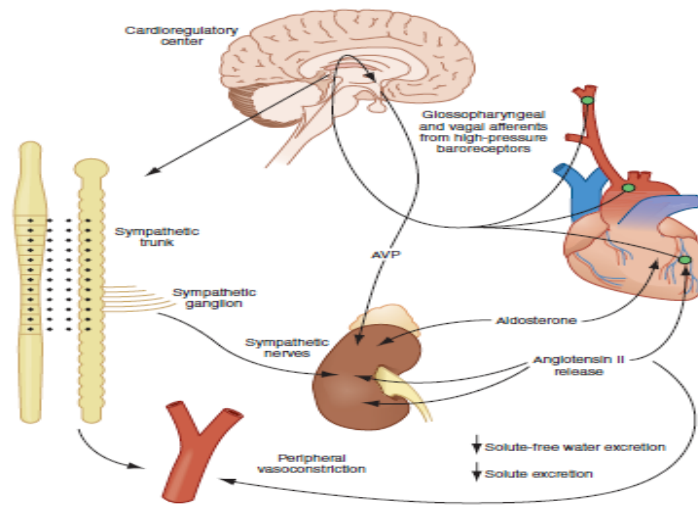
2.8.2.6 Endotelin

Endotelin disekresikan oleh sel endotel pembuluh darah dan merupakan peptide vasokonstriktor yang poten menyebabkan efek vasokonstriksi pada pembuluh darah ginjal, yang bertanggung jawab atas retensi natrium. Konsentrasi endotelin-1 plasma akan semakin meningkat sesuai dengan derajat gagal jantung (Jackson, 2000).

2.8.3 Fase Dekompensasi

Fase dekomposisi terjadi setelah kegagalan dari fase kompensasi. Fase ditandai dengan remodeling dan aktivitas aktivasi neurohormonal yang terus menerus. Beberapa mekanisme yang terlibat diantaranya; Aktivasi ReninAngiotensin-Aldosteron (RAA), Sistem Syaraf Adrenergik dan dilatasi ventrikel. Sistem ini menjaga agar cardiac output tetap normal dengan cara retensi cairan dan garam. Ketika terjadi penurunan cardiac output maka akan terjadi perangsangan baroreseptor di ventrikel kiri, sinus karotikus dan arkus aorta, kemudian memberi sinyal aferen ke sistem syaraf sentral di *cardioregulatory center* yang akan menyebabkan sekresi Antidiuretik Hormon (ADH) dari hipofisis posterior. ADH akan meningkatkan permeabilitas duktus kolektivus sehingga reabsorpsi air meningkat (Mann, 2008). Kemudian sinyal aferen juga mengaktivasi sistem syaraf simpatis yang menginervasi jantung, ginjal, pembuluh darah perifer, dan otot skeletal. Stimulasi simpatis pada ginjal menyebabkan sekresi renin. Peningkatan renin meningkatkan kadar angiotensin II dan aldosteron. Aktivasi RAAS menyebabkan retensi cairan dan garam melalui vasokonstriksi pembuluh darah perifer. Mekanisme kompensasi neurohormonal ini berkontribusi dalam perubahan fungsional dan struktural jantung serta retensi cairan dan garam pada gagal jantung yang lebih lanjut, dengan waktu aktivasi berkelanjutan sistem ini dapat menyebabkan kerusakan *end-organ* sekunder dalam ventrikel, dengan

memburuknya remodeling ventrikel kiri dan berikutnya dekompensasi jantung (Mann, 2010).



Gambar 2.10 Aktivasi Sistem Neurohormonal Pada Gagal Jantung (Harrison's Cardiovascular Medicine Ed. 17th)

Perubahan neurohormonal, adrenergic dan sitokin menyebabkan remodeling ventrikel kiri. Remodeling ventrikel kiri berupa (1) hipertrofi miosit; (2) perubahan substansi kontraktil miosit; (3) penurunan jumlah miosit akibat nekrosis, apoptosis dan kematian sel autophagia; (4) desensitisasi beta adrenergic; (5) kelainan metabolisme miokardium; (6) perubahan struktur matriks ekstraseluler miosit (Mann, 2010).

Remodeling ventrikel kiri dapat diartikan sebagai perubahan massa, volume, bentuk, dan komposisi jantung. *Remodeling* ventrikel kiri merubah bentuk jantung menjadi lebih sferis sehingga beban mekanik jantung menjadi semakin meningkat. Dilatasi pada ventrikel kiri juga mengurangi jumlah afterload yang mengurangi stroke volume. Pada *remodeling* ventrikel kiri juga terjadi peningkatan *end-diastolic wall stress* yang menyebabkan (1) hipoperfusi ke subendokardium yang akan memperparah fungsi ventrikel kiri; (2) peningkatan stress oksidatif dan radikal bebas yang mengaktivasi hipertrofi ventrikel (Mann, 2010). Perubahan struktur jantung akibat remodeling ini yang berperan dalam penurunan cardiac output, dilatasi ventrikel kiri dan overload hemodinamik. Ketiga hal diatas berkontribusi dalam progresivitas penyakit gagal jantung (Mann, 2010).

Aktivitas simpatik dalam jangka panjang memberikan efek toksik secara langsung pada jantung dan menyebabkan hipertrofi serta kematian sel. Aktivasi

katekolamin yang terlalu lama dapat menyebabkan vasokonstriksi yang memperburuk *overload* serta iskemik dan stress pada dinding ventrikel jantung. Selain itu, efek simpatis dapat menyebabkan penurunan sirkulasi dan arteri di ginjal. Hal ini akan menyebabkan penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) yang akan meningkatkan retensi natrium dan air. Penurunan aliran darah ke ginjal akan mengaktifkan system renin-angiotensin yang salah satu efeknya akan meningkatkan retensi natrium dan air. Proses ini menyebabkan peningkatan volume darah hingga lebih dari 30% dan terjadilah edema (Black & Hawks, 2009).

2.9 Manifestasi Klinik Gagal Jantung

2.9.1 Tampilan Klinis Pada Pasien Gagal Jantung

Pada pasien gagal jantung, umumnya mengalami *Dyspneu* (sesak nafas) meskipun pada awalnya hanya terjadi saat mengajalani latihan fisik, keluhan disertai dengan kelemahan, dan edema perifer (etensi cairan dalam jaringan) yang sering terlihat sebagai pembengkakkan tungkai. Jantung dan hati membesar, CVP yang tinggi menyebabkan destensi vena jugularis. Suatu irama gallop dapat terdengar akibat tekanan pengisian jantung yang tinggi. Curah jantung dan tekanan darah mungkin normal saat istirahat pada gagal jantung moderat (Aaronson & ward, 2010).

Tabel II.4 Tampilan Klinis Pada Pasien Gagal Jantung

Tampilan klinis	Gejala	Tanda
Edema perifer / kongesti	Sesak nafas(<i>Dyspneu</i>), kelelahan, mudah penat, anoreksia	Edema perifer, peningkatan JVP, edema paru, hepatomegali, asites, bendungan cairan, kakeksia
Edema paru	Sesak nafas yang sangat berat saat istirahat	Ronki basah halus atau basah kasar di paru, efusi paru, takikardia, takipnea
Syok kardiogenik	Penurunan kesadaran, lemah,	Perfusi perifer yang buruk, tekanan darah

	akral perifer dingin	sistolik < 90 mmHg, anuria atau oliguria
Tekanan darah yang sangat tinggi (gagal jantung hipertensi)	Sesak nafas	Peningkatan tekanan darah, penebalan dinding ventrikel kiri, ejeksi fraksi masih baik
Gagal Jantung kanan	Sesak nafas, mudah lelah	Tanda-tanda disfungsi ventrikel kanan, peningkatan JVP, edema perifer, hepatomegali, asites

2.9.2 Tanda Dan Gejala Pada Pasien Gagal Jantung

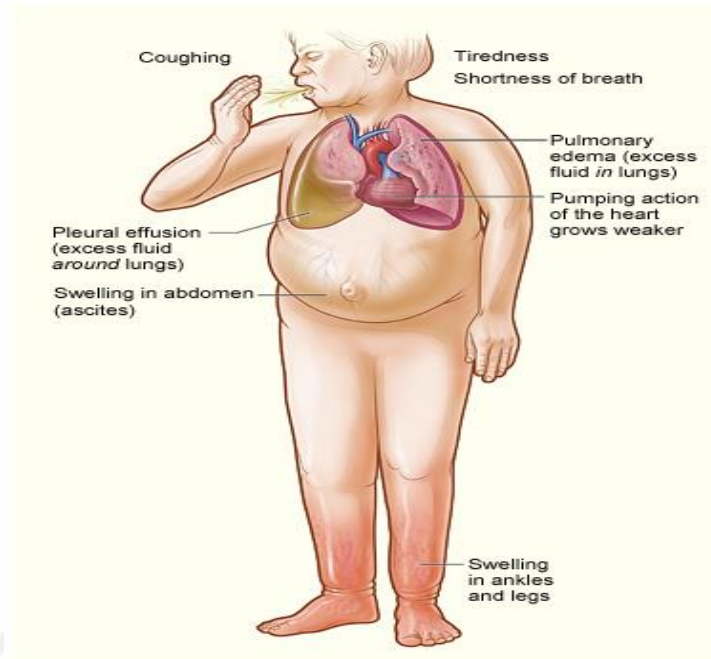
Tanda dan gejala gagal jantung dapat berbeda, tergantung pada ventrikel mana yang terjadi, seperti pada tabel dibawah ini:

Tabel II.5 Tanda Dan Gejala Pada Gagal Jantung Kanan Dan Kiri

Gagal jantung kiri	Gagal jantung kanan
Kongesti paru menonjol akibat ventrikel kiri tidak mampu memompa darah yang datang dari paru-paru. Tanda dan gejala yang terjadi: <i>Dyspneu</i> <i>Ortopneu</i> Batuk <i>Fatigue</i> Kegelisahan dan kecemasan	Kongesti jaringan perifer dan visceral Edema ekstremitas bawah <i>Acites</i> Hepatomegali <i>Anorexia</i> Nokturia (<i>Dyspneu Paroxysmal</i>) Kelemahan

(Kasron, 2012)

Berikut tanda dan gejala pada pasien gagal jantung berdasarkan gambar **Gambar 2.11.**



Gambar 2.11 Menunjukkan Tanda-Tanda Utama Dan Gejala Gagal Jantung
(Lockwood, 2015)

2.9.2.1. *Dispneu*

Dispneu adalah sesak napas saat aktivitas, menunjukkan gejala yang sering pada gagal jantung sebagai akibat peningkatan upaya untuk bernapas (Gibbs, 2000).

2.9.2.2 *Ortopneu*

Ortopneu biasanya muncul sebagai manifestasi lanjut pasien dengan gagal jantung. Orthopneu merupakan salah satu gejala pasien gagal jantung khususnya pada gagal jantung yang secara dominan disebabkan oleh kelebihan dari volume (Gibbs, 2000).

2.9.2.3 *Dyspneu Paroxysmal*

Dyspneu Paroxysmal hasil dyspnea dari peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri (karena redistribusi cairan nocturnal dan peningkatan reabsorpsi ginjal. nyeri dada iskemik nokturnal juga dapat merupakan manifestasi dari gagal jantung, sehingga disfungsi sistolik ventrikel kiri harus dikeluarkan pada pasien dengan angina malam hari dan dapat bermanifestasi sebagai batuk atau mengi (Gibbs, 2000).

2.9.2.4 *Fatigue*

Letih pada gagal jantung kronis sebagian berhubungan dengan kelainan pada otot rangka, dengan prematur rilis laktat padat otot, aliran darah otot

terganggu, gangguan fungsi endotel, dan kelainan pada struktur otot rangka dan fungsi, berkurangnya aliran darah otak. Jika disertai dengan pola tidur yang abnormal, kadang-kadang menyebabkan mengantuk dan kebingungan pada gagal jantung kronis yang parah (Gibbs, 2000).

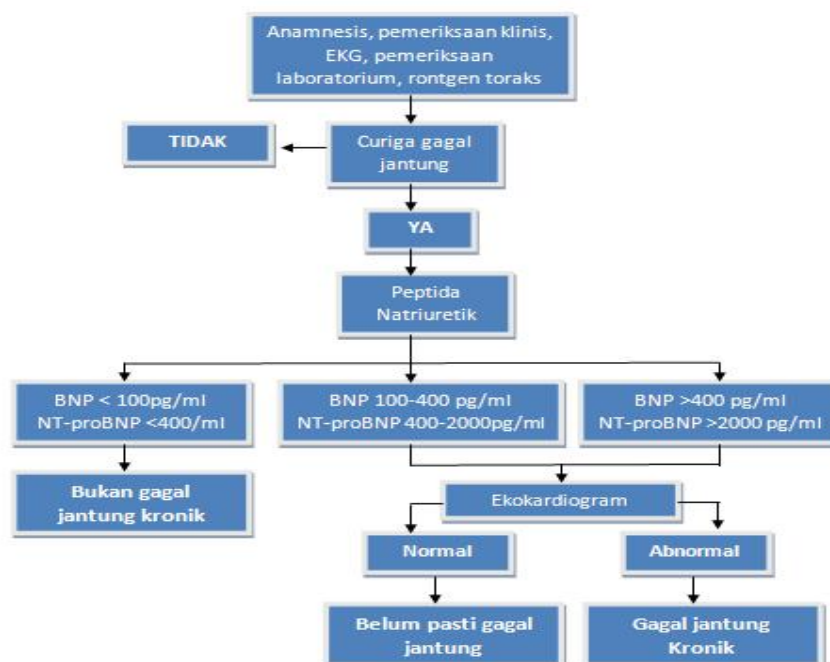
2.9.2.5 Edema

Pembengkakan pergelangan kaki adalah fitur presentasi umum lain, meskipun ada banyak penyebab non-jantung dari gejala ini. gagal kanan jantung dapat bermanifestasi sebagai edema, nyeri hypochondrial kanan (distensi hati), pembengkakan perut (ascites), kehilangan nafsu makan, dan, jarang, malabsorpsi (usus edema). Peningkatan berat badan mungkin berhubungan dengan retensi cairan, meskipun cachexia jantung dan penurunan berat badan merupakan penanda penting dari keparahan penyakit pada beberapa pasien (Gibbs, 2000).

2.10 Diagnosis dan Pemeriksaan Fisik Gagal Jantung

2.10.1 Langkah Diagnostik pada Gagal Jantung:

Berikut Langkah Diagnostik pada Gagal Jantung.



Gambar 2.12 Langkah Diagnostik Gagal Jantung. (*ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008*)

Penegakkan diagnosis gagal jantung dalam praktek dokter umum adalah dengan kriteria Framingham, dimana keberadaan dua kriteria mayor atau 1 kriteria mayor disertai dua kriteria minor dibutuhkan. Adapun kriteria mayor dan minor pada kriteria Framingham sebagai berikut:

Tabel II.6 Kriteria Mayor Dan Minor Gagal Jantung

Kriteria mayor	Kriteria minor
<i>Paroxysmal nocturnal Dyspnea</i>	Edema pergelangan kaki bilateral
Peningkatan tekanan vena jugular	Batuk nocturnal
Ronki	<i>Dyspnea on ordinary exertion</i>
Kardiomegali pada pemeriksaan radiologi toraks	Hepatomegali
Edema pulmoner akut	Efusi pleural
Gallop S3	Penurunan kapasitas vital hingga sepertiga dari maksimum (yang pernah tercatat)
Peningkatan tekanan vena pusat (>16 cmH ₂ O pada atrium kanan)	Takikardia (detak jantung >120 kali/menit)
Hepatojugular refl ux	
Penurunan berat badan $>4,5$ kg dalam 5 hari sebagai respons terhadap terapi	

Ket: Diagnosis pasti gagal jantung apabila memenuhi dua kriteria mayor, atau satu kriteria mayor dan dua kriteria minor.

(*ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008*)

2.10.1.1 Anamnesis

Anamnesis merupakan cara untuk mendapatkan keterangan dan data klinis tentang keadaan penyakit pasien melalui tanya jawab. Keluhan pasien merupakan gejala awal gagal jantung. Pengambilan anamnese secara teliti penting untuk mendeteksi gagal jantung (Dickstein *et al.*, 2008).

2.10.1.2 Pemeriksaan Fisik

Penilaian perfusi perifer, suhu kulit, peninggian tekanan pengisian vena adalah sangat penting untuk mengetahui adanya sistolik murmur dan diastolic murmur, serta irama gallop perlu dideteksi pada auskultasi bunyi jantung. kongesti paru dideteksi dengan auskultasi dada dimana ditemukan rochi basah pada kedua basal paru dan konstiksi bronchial pada seluruh lapangan paru sebagai pertanda peninggian dari tekanan pengisian ventrikel kiri dan tekanan pengisian jantung kanan dapat dihindari evaluasi pengisian vena jugularis (Sudoyo, 2009).

2.10.1.3 Elektrokardiografi (EKG)

Pemeriksaan EKG sangat dianjurkan untuk pasien gagal jantung. Kepentingan utama EKG adalah untuk menilai irama jantung, menentukan keberadaan hipertrofi ventrikel kiri atau riwayat infark miokard. EKG normal biasanya menyingkirkan kemungkinan disfungsi diastolik ventrikel kiri (Dickstein *et al.*, 2008).

Tabel II.7 Abnormalitas EKG yang umum ditemukan pada gagal jantung

Abnormalitas	Penyebab	Implikasi klinis
Sinus takikardia	Gagal jantung dekomposisi, anemia, demam, hipertroidisme	Penilaian klinis Pemeriksaan laboratorium
Sinus Bradikardia	Obat penyekat β , anti aritmia, hipotiroidisme, sindroma sinus sakit	Evaluasi terapi obat Pemeriksaan laboratorium
Atrial takikardia / futer / fibrilasi	Hipertiroidisme, infeksi, gagal jantung dekomposisi, infark miokard	Perlambat konduksi AV, konversi medik, elektroversi, ablasi kateter, antikoagulasi
Aritmia ventrikel	Iskemik, infark, kardiomiopati, miokarditis, hipokalemia, hipomagnesemia, overdosis digitalis	Pemeriksaan laboratorium, tes latihan beban, pemeriksaan perfusi, angiografi koroner, ICD

Iskemias / Infark	Penyakit jantung koroner	Ekokardiografi, troponin, Angiografiikoroner, revaskularisasi
Gelombang Q	Infark, kardiomiopati hipertrofi, LBBB, preexitasi	Ekokardiografi, angiografi koroner
Blok Atrioventrikular	Infark miokard, Intoksikasi obat, miokarditis, sarkoidosis, Penyakit Lyme	Evaluasi penggunaan obat, pacu jantung, penyakit sistemik
Mikrovoltase	Obesitas, emfisema, efusi perikard, amiloidosis	Ekokardiograf, rontgen toraks
Durasi QRS > 0,12 detik dengan morfologi LBBB	Disinkroni elektrik dan mekanik	Ekokardiograf, CRT-P, CRT-D

LBBB = *Lef Bundle Branch Block*; ICD = *Implantable Cardioverter Defbrillator*, CRT-P = *Cardiac Resynchronizaton Therapy-PACEImaker*; CRT-D = *Cardiac Resynchronizaton Therapy-Defbrillator*

(ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008, Dickstein et al., 2008)

2.10.1.4 Foto Toraks

Pemeriksaan foto toraks memberikan informasi mengenai ukuran dan bentuk jantung serta keadaan vaskularisasi paru, yang memungkinkan penilaian kongesti. Foto toraks juga dapat mengidentifikasi penyebab nonkardiak pada pasien yang dapat disebabkan oleh kelainan paru atau toraks (Dickstein *et al.*, 2008).

Tabel II.8 Abnormalitas foto toraks yang umum ditemukan pada gagal jantung

Abnormalitas	Penyebab	Implikasi klinis
Kardiomegali	Dilatasi ventrikel kiri, ventrikel kanan, atria, efusi perikard	Ekokardiograf, doppler
Hipertrofi ventrikel	Hipertensi, stenosis aorta, Kardiomiopati hipertrofi	Ekokardiografi, doppler

Tampak paru normal	Bukan kongesti paru	Nilai ulang diagnosis
Kongesti vena paru	Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri	Mendukung diagnosis gagal jantung kiri
Edema intersital	Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri	Mendukung diagnosis gagal jantung kiri
Efusi pleura	Gagal jantung dengan peningkatan tekanan pengisian jika efusi Bilateral Infeksi paru, pasca bedah/keganasan	Pikirkan etologi nonkardiak (jika efusi banyak)
Garis kerley B	Peningkatan tekanan limfatik	Mitral stenosis/gagal jantung kronik
Area paru hiperlusen	Emboli paru atau emfsema	Pemeriksaan CT, Spirometri, ekokardiografi
Infeksi paru	Pneumonia sekunder akibat kongesti paru	Tatalaksana kedua penyakit: gagal jantung dan infeksi paru
Infiltrat paru	Penyakit sistemik	Pemeriksaan diagnostik lanjutan

(ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008, Dickstein *et al.*, 2008)

2.10.1.5 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium rutin pada pasien diduga gagal jantung adalah darah perifer lengkap (hemoglobin, leukosit, trombosit), elektrolit, kreatinin, laju filtrasi glomerulus (GFR), glukosa, tes fungsi hati dan urinalisis. Pemeriksaan tambahan lain dipertimbangkan sesuai tampilan klinis. Gangguan hematologis atau elektrolit yang bermakna jarang dijumpai pada pasien dengan gejala ringan sampai sedang yang belum diterapi, meskipun anemia ringan, hiponatremia, hiperkalemia dan penurunan fungsi ginjal sering dijumpai terutama pada pasien

dengan terapi menggunakan diuretik dan/atau ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor), ARB (Angiotensin Receptor Blocker), atau antagonis aldosterone (Dickstein *et al.*, 2008).

Tabel II.9 Abnormalitas Pemeriksaan Laboratorium Yang Umum Ditemukan Pada Gagal Jantung

Abnormalitas	Penyebab	Implikasi klinis
Peningkatan kreatinin serum ($> 150 \mu \text{mol/L}$)	Penyakit ginjal, ACEI, ARB, antagonis aldosteron	Hitung GFR, pertimbangkan mengurangi dosis ACEI/ARB/antagonis aldosteron, periksa kadar kalium dan BUN
Anemia (Hb $< 13 \text{ gr/dL}$ pada laki-laki, $< 12 \text{ gr/dL}$ pada perempuan)	Gagal jantung kronik, gagal ginjal, hemodilusi, kehilangan zat besi atau penggunaan zat besi terganggu, penyakit kronik	Telusuri penyebab, pertimbangkan terapi
Hiponatremi ($< 135 \text{ mmol/L}$)	Gagal jantung kronik, hemodilusi, pelepasan AVP (Arginine Vasopressin), diuretik	Pertimbangkan restriksi cairan, kurangi dosis diuretik, ultrafiltrasi, antagonis vasopresin
Hipernatremia ($> 150 \text{ mmol/L}$)	Hiperglikemia, dehidrasi	Nilai asupan cairan, telusuri penyebab
Hipokalemi ($< 3,5 \text{ mmol/L}$)	Diuretik, hiperaldosteronisme sekunder	Risiko aritmia, pertimbangkan suplemen kalium, ACEI/ARB, antagonis aldosteron
Hipernatremia ($> 5,5 \text{ mmol/L}$)	Gagal ginjal, suplemen kalium, penyekat sistem renin angiotensin aldosteron	Stop obat-obat hemat Kalium (ACEI/ARB, antagonis aldosterone), nilai fungsi

		ginjal dan pH, risiko bradikardia
Hiperglikemia (>200mg/dL)	Diabetes, resistensi insulin	Evaluasi hidrasi, terapi intoleransi glukosa
Hiperurisemia (>500 µmol/L)	Terapi diuretik, gout, keganasan	Allopurinol, kurangi dosis diuretik
BNP < 100 pg/mL NT proBNF < 400 µg/mL	Tekanan dinding ventrikel normal	Evaluasi ulang diagnosis, bukan gagal jantung jika terapi tidak berhasil
BNF > 400 µg/mL, NT proBNF > 2000 µg/mL kadar albumin tinggi (> 45 g/L) kadar albumin rendah (< 30 g/L)	Tekanan dinding ventrikel meningkat Dehidrasi, mieloma Nutrisi buruk, kehilangan albumin melalui ginjal	Sangat mungkin gagal jantung rehidrasi Cari penyebab
Peningkatan transaminase	Disfungsi hati, gagal jantung kanan, toksisitas obat	Cari penyebab, kongesti liver, pertimbangkan kembali terapi
Peningkatan troponin	Nekrosis miosit, iskemia berkepanjangan, gagal jantung berat, miokarditis, sepsis, gagal ginjal, emboli paru	Evaluasi pola peningkatan (peningkatan ringan sering terjadi pada gagal jantung berat), angiografi koroner, evaluasi kemungkinan revaskularisasi
Tes tiroid abnormal	Hiper / hipotroidisme, amiodaron	Terapi abnormalitas tiroid
Urinalisa INR > 2,5	Proteinuria, glikosuria, Bakteriuria Overdosis antikoagulan, kongesti hati	Evaluasi dosis antikoagulan, nilai fungsi hati

CRP > 10mg/L, leukositosis neutrofilik	Infeksi, inflamasi	Cari penyebab
--	--------------------	---------------

(ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008, Dickstein et al., 2008)

2.10.1.6 Natriuretic Peptide

B-type natriuretic peptides (BNP dan NT-pro BNP) yang diperiksa pada fase akut dapat diterima sebagai prediktif negative untuk mengeklusi gagal jantung. Pada saat serangan edem ru atau mitral regurgitasi akut, kadar natriuretic peptides bias masih normal saat masuk rumah sakit. Namun pemeriksaan BNP atau NT proBNP saat masuk dan sebelum pulang, akan memberikan informasi prognostic yang penting (Sudoyo, 2009).

2.10.1.7 Troponin T (cTnT)

Troponin T adalah suatu protein jantung yang terdapat pada otot lurik yang berfungsi sebagai regulator kontraksi otot yang spesifik terhadap otot jantung. Kadar troponin T darah meningkat dalam 4 jam setelah kerusakan miokardium dan menetap selama 10-14 hari. Pemeriksaan kadar troponin T dapat diukur dengan metode chemiluminescent dan hasil dinyatakan secara kuantitatif berupa kadar troponin T dalam satuan ng/ml (Haigh E, 2004).

2.10.1.8 Troponin I (cTnI)

Troponin I hanya petanda terhadap jejas miokard, tidak ditemukan pada otot skeletal selama pertumbuhan janin, setelah trauma atau regenerasi otot skeletal. Troponin I sangat spesifik terhadap jaringan miokard, tidak terdeteksi dalam darah orang sehat dan menunjukkan peningkatan yang tinggi di atas batas atas pada pasien dengan IMA. Troponin I lebih banyak didapatkan pada otot jantung daripada CKMB dan sangat akurat dalam mendeteksi kerusakan jantung. Troponin I meningkat pada kondisi-kondisi seperti myokarditis, kontusio kardiak dan setelah pembedahan jantung. Adanya cTnI dalam serum menunjukkan telah terjadi kerusakan miokard.³ Troponin I mulai meningkat 3 sampai 5 jam setelah jejas miokard, mencapai puncak pada 14 sampai 18 jam dan tetap meningkat selama 5 sampai 7 hari (Samsu & Sargowo, 2007).

2.10.1.9 Creatinin Kinase Myocardial Band (CKMB)

Creatinin Kinase Myocardial Band Enzim CKMB adalah isoenzim Creatine Kinase (CK) yang terdapat pada berbagai jaringan terutama miokardium dan $\pm 20\%$ pada skeletal. Kenaikan aktivitas CKMB dapat mencerminkan kerusakan miokardium. Enzim CKMB diperiksa dengan cara enzymatic immunoassay with serum start dengan nilai normal < 24 U/L. Kadar serum CKMB merupakan indikator penting nekrosis miokard, namun CKMB ini tidak spesifik untuk mendeteksi kerusakan pada otot jantung. Enzim CKMB dalam serum dapat meningkat pada trauma otot, hipotiroid, penyakit ginjal (Sungkar *et al.*, 2008).

2.10.1.7 Ekokardiografi

Ekokardiografi memegang peranan sangat penting untuk evaluasi kelainan struktural dan fungsional dari jantung yang berkaitan dengan gagal jantung akut (GJA). Semua penderita GJA harus dievaluasi atau ekokardiografi secepat mungkin. Penemuan dengan ekokardiografi bisa langsung menentukan strategi pengobatan. Echo-Doppler harus diperiksakan untuk evaluasi dan memonitor fungsi sistolik ventrikel kiri dan kanan, fungsi diastolik, struktur dan fungsi valvular, kelainan perikard, komplikasi mekanis dari infark akut, adanya disinkroni, tekanan pengisian dari ventrikel kanan kiri, stroke volume dan tekanan arteri pulmonalis, yang dengan demikian bias menentukan strategi pengobatan (Sudoyo, 2009).

2.11 Penatalaksanaan terapi gagal jantung

Pengobatan gagal jantung berdasarkan Guideline dari *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2013* menyatakan pengobatan gagal jantung terdiri dari terapi non farmakologis dan farmakologis. Tujuan terapi ini adalah untuk meningkatkan kualitas hidup, mengurangi gejala, mencegah atau meminimalkan rawat inap, perkembangan penyakit menjadi lambat, dan memperpanjang kelangsungan hidup (DiPiro *et al.*, 2015).

2.11.1 Terapi non farmakologis

Menurut National Heart Foundation of Australia (NHFA) 2011, terapi non-farmakologi gagal jantung sebagai berikut:

2.11.1.2 Aktifitas Fisik

Aktivitas fisik secara teratur sekarang sangat disarankan untuk pasien dengan gagal jantung. Aktifitas fisik harus disesuaikan dengan kapasitas individu

seperti berjalan, bersepeda, angkat besi ringan dan latihan peregangan. Pasien dapat berjalan dirumah selama 10-30 menit perhari, 5-7 hari perminggu.

2.11.1.2 Nutrisi

Pasien yang kelebihan berat badan meningkatkan kerja jantung baik selama aktifitas fisik dan kehidupan sehari-hari. Penurunan berat badan dapat meningkatkan toleransi aktifitas fisik dan kualitas hidup, dianjurkan pada pasien yang melebihi kisaran berat badan normal. Asupan lemak jenuh harus dibatasi pada semua pasien, terutama yang menderita jantung koroner. Diet tinggi serat dianjurkan untuk menghindari mengejan yang dapat menimbulkan angina, sesak atau aritmia. Pasien gagal jantung dengan gejala ringan dianjurkan mengurangi asupan garam sampai 3 gram perhari untuk mengontrol volume cairan ekstraseluler. Pasien dengan gejala sedang sampai berat dianjurkan membatasi asupan garam 2 gram perhari. Pasien yang menderita gagal jantung akibat alkohol harus menghindari alkohol untuk memperlambat perkembangan penyakit dan meningkatkan fungsi ventrikel kiri (LV). Asupan alkohol tidak melebihi 10-20 gram sehari. Pasien dengan gejala ringan sampai sedang, asupan alkohol dapat meningkatkan prognosis.

2.11.2 Terapi farmakologis

Tujuan diagnosis dan terapi gagal jantung yaitu untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas. Tindakan preventif dan pencegahan perburukan penyakit jantung tetap merupakan bagian penting dalam tatalaksana penyakit jantung. Gambar 2 menyajikan strategi pengobatan menggunakan obat dan alat pada pasien gagal jantung simptomatik dan disfungsi sistolik. Sangatlah penting untuk mendeteksi dan mempertimbangkan pengobatan terhadap kormorbid kardiovaskular dan non kardiovaskular yang sering dijumpai (Dickstein *et al.*, 2008).

Tabel II.10 Tujuan Pengobatan Gagal Jantung

Prognosis	Menurunkan mortalitas
Morbiditas	Meringankan gejala dan tanda Memperbaiki kualitas hidup Menghilangkan edema dan retensi cairan Meningkatkan kapasitas aktifitas fisik Mengurangi kelelahan dan sesak nafas Mengurangi kebutuhan rawat inap Menyediakan perawatan akhir hayat
Pencegahan	Timbulnya kerusakan miokard Perburukan kerusakan miokard Remodelling miokard Timbul kembali gejala dan akumulasi cairan Rawat inap

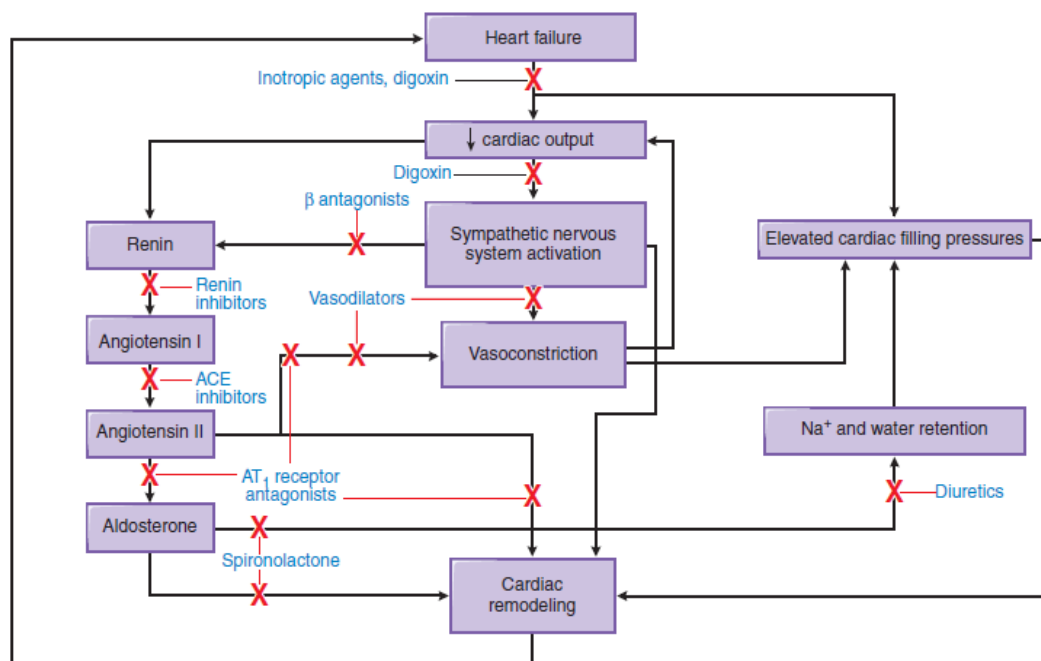
(ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008)

Pada jangka pendek, pengobatan gejala diarahkan pada peningkatan fungsi hemodinamik melalui penggunaan obat-obatan yang meningkatkan curah jantung dan menurunkan tekanan pengisian ventrikel. Pada pasien rawat inap karena gagal jantung yang parah, pengobatan segera meliputi diuretik intravena, senyawa inotropik positif dan vasodilator. Pada pasien rawat jalan yang tidak terlalu gawat, tujuan yang sama didekati melalui penggunaan diuretik, digitalis, dan vasodilator secara oral (Ooi dan Colucci, 2012).

Pada *Remodeling* miokardial walaupun tidak terjadi kerusakan kembali pada jantung, keparahan disfungsi miokardial yang terjadi seringkali bertambah buruk. Hal ini disebabkan oleh “remodeling” ventrikel suatu proses yang menyebabkan perubahan meladatif yang progresif pada struktur dan fungsi ventrikel. Oleh karena itu, tujuan kedua terapi ini adalah memperlambat atau mencegah semakin parahnya *remodeling* miokardial (Ooi dan Colucci, 2012).

Obat yang mengurangi tegangan dinding ventrikel (misalnya vasodilator) dan/atau penghambat sistem renin-angiotensin (misalnya inhibitor enzim

pengonversi angiotensin) atau system syaraf simpatik (misalnya angiotensin reseptor beta- andrenergik) diketahui mengurangi *remodeling* ventrikel patologis, sehingga menjadi andalan untuk pengobatan jangka panjang gagal jantung. Beberapa senyawa yang memperlambat perkembangan penyakit ini juga memberikan efek bermanfaat yang segera terhadap fungsi dan gejala homodiamik (misalnya vasodilator dan inhibitor enzim pengonversi angiotensin) (Ooi dan Colucci, 2012).



Gambar 2.13 Tempat Kerja Golongan Obat Utama Dalam Pengobatan Gagal Jantung (Ooi dan Colucci, 2012 *in*: Goodman LS & Gilman A)

2.11.2.1 Terapi Gagal Jantung Berdasarkan klasifikasi ACC / AHA

2.11.2.1.1 ACC / AHA *stage A*

Pasien gagal jantung stage A belum mengalami kerusakan jantung atau gejala gagal jantung, namun beresiko tinggi mengalami gagal jantung. Pasien yang memiliki riwayat keluarga tekanan darah tinggi (hipertensi), diabetes, atau masalah jantung harus memperhatikan kesehatan jantung. Pasien yang memiliki faktor resiko tersebut, perlu mengontrol tekanan darah, mengontrol kadar gula darah, diet tinggi lemak, membatasi rokok dan alkohol. enzyme (ACE) inhibitor angiotensin-converting atau angiotensin receptor blocker (ARB) yang direkomendasikan untuk pencegahan HF di pasien dengan beberapa faktor risiko vascular (DiPiro *et al.*, 2015).

2.11.2.1.2 ACC / AHA Stage B

Pasien gagal jantung stage B telah mengalami kerusakan struktural jantung namun belum menunjukkan gejala penyakit gagal jantung. Pada stage ini terapi yang diberikan adalah Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) atau Angiotensin Reseptor Blocker (ARB) dan akan dilakukan pemantauan ketat tekanan darah. Selain langkah-langkah pengobatan yang diberikan seperti tahap A, pasien dengan myocardial infarction (MI) sebelumnya harus menerima baik inhibitor ACE (atau ARB pada pasien tidak toleran terhadap inhibitor ACE) dan β -blocker, juga harus menerima kedua agen tersebut terlepas dari apakah mereka telah mengalami MI (DiPiro *et al.*, 2015).

2.11.2.1.3 ACC / AHA Stage C

Pasien gagal jantung stage C mengalami gejala seperti disfungsi jantung dan penyakit struktural jantung. Gejalanya seperti kelelahan saat melakukan aktifitas ringan seperti berjalan atau membungkuk. Sesak nafas dan kelelahan akan terjadi saat beraktifitas. Pada stage ini, diet rendah natrium, menghentikan rokok dan alcohol merupakan bagian dari terapi. Umumnya harus menerima pengobatan untuk tahap A dan B, serta diuretik (jika bukti klinis retensi cairan), ACE inhibitor, dan β -blocker (jika belum menerima β -blocker untuk MI sebelumnya, disfungsi ventrikel kiri (LV), atau indikasi lainnya). Jika gejala tidak membaik, antagonis reseptor aldosteron, ARB (di ACE inhibitor intoleran pasien), digoxin, dan atau hydralazine / isosorbid dinitrat (ISDN) (DiPiro *et al.*, 2015).

2.11.2.1.4 ACC / AHA Stage D

Pasien gagal jantung stage D, membutuhkan intervensi khusus. Gejala muncul saat istirahat dan sulit disembuhkan meskipun dengan terapi maksimal. mempertimbangkan terapi khusus, termasuk seperti terapi continuous IV inotropik positif, transplantasi jantung, atau perawatan rumah sakit (DiPiro *et al.*, 2015).

2.11.2.2 Obat Pada Penanganan Gagal Jantung

2.11.2.2.1 Antagonisin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)

ACE inhibitor mengurangi produksi angiotensin II dan mengarahkan efek biologis yang meningkatkan gejala, mengurangi rawat inap, dan memperpanjang kelangsungan hidup. ACE inhibitor direkomendasikan untuk semua pasien dengan

gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik. Efek samping utama ACE inhibitor adalah batuk (hingga 20%), gejala hipotensi dan disfungsi ginjal (Figueroa MD, 2006). Uji klinis telah menghasilkan bukti tegas bahwa ACE inhibitor memperlambat perkembangan penyakit, dan angka kematian menurun pada pasien dengan gagal jantung dan mengurangi LVEF (tahap C) serta juga digunakan untuk mencegah pengembangan gagal jantung pada pasien yang berisiko (yaitu, tahap A dan B). Pasien-pasien ini harus menerima ACE inhibitor kecuali yang kontraindikasi terhadap ACE inhibitor (DiPiro *et al.*, 2015).

2.11.2.2.2 Diuretik

Diuretik diindikasikan pada pasien gagal jantung dengan penyumbatan (paru dan edema perifer) atau dilatasi jantung (Alldredge *et al.*, 2013). Diuretik merupakan satu-satunya obat yang digunakan pada terapi gagal jantung yang dapat mengatasi retensi cairan gagal jantung. Penggunaan diuretik yang tepat merupakan kunci keberhasilan obat lain yang digunakan pada gagal jantung. Penggunaan diuretik dosis rendah yang tidak tepat mengakibatkan retensi cairan dan penggunaan diuretik dosis tinggi menyebabkan kontraksi volume yang dapat meningkatkan risiko hipotensi dan insufisiensi ginjal (Yancy *et al.*, 2013).

Diuretik bekerja dengan menghambat reabsorpsi natrium klorida pada tempat tertentu di tubulus ginjal. Loop diuretik (bumetanid, furosemid dan torsemid) bekerja di lengkung henle, sedangkan tiazid, metolazon, dan diuretik hemat kalium bekerja pada tubulus distal. Loop diuretik paling banyak digunakan pada pasien gagal jantung (Yancy *et al.*, 2013).

2.11.2.2.2.1 Diuretik Loop

Diuretik *loop* bekerja menghambat protein transpor ion tertentu, yaitu *symporter* Na^+ , K^+ , 2Cl^- pada membran apeks sel epitel ginjal pada bagian naik *loop* henle. Khasiat diuretik golongan ini tergantung pada cukupnya aliran plasma ginjal dan sekresi tubulus proksimal untuk menghantarkan diuretik pada tempat kerjanya. Obat ini juga mengurangi tonisitas interstisium medulla dengan mencegah resorpsi zat terlarut dalam air yang berlebihan pada bagian naik yang tebal pada *loop* henle. Hal ini dapat mendorong berkembangnya hiponatremi pada pasien gagal jantung. Meningkatnya penghantaran Na^+ dan cairan ke segmen nefron distal juga

meningkatkan sekresi K^+ secara nyata, terutama jika kadar aldosterone meningkat, seperti yang biasa terjadi pada gagal jantung (Ooi & Colucci, 2012).

2.11.2.2.2 Diuretik Tiazid

Tempat kerja utama diuretik tiazid adalah ko-transporter Na^+ dan Cl^- yang terdapat pada sel epitel tubulus ginjal ditubulus contortus distal. Diuretik tiazid umumnya bermanfaat sebagai obat tunggal untuk terapi retensi volume hanya pada pasien gagal jantung yang relatif ringan. Hal ini sebagian besar karena tempat kerjanya dibagian distal nefron memungkinkan penyesuaian absorpsi air dan zat terlarut yang cepat oleh segmen nefron lain yang berjarak lebih proksimal. Diuretik tiazid juga tidak efektif pada laju obat filtrasi glomerulus di bawah 30ml/menit. Namun obat-obat ini menunjukkan sinergisme yang sesuai dengan Diuretik *loop* (yaitu natriuresis yang lebih besar dari pada jika masing-masing golongan obat diberikan tersendiri). Hal ini berguna jika pasien menjadi sulit disembuhkan dengan Diuretik *loop* (Ooi & Colucci, 2012).

2.11.2.2.3 Diuretik Hemat K^+

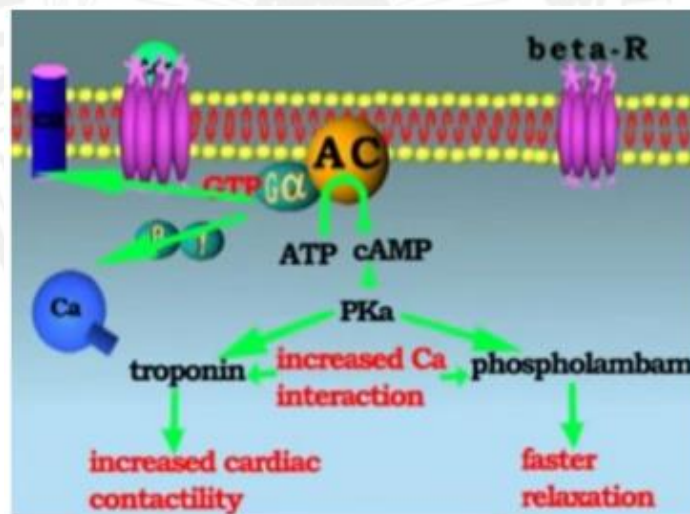
Diuretik hemat K^+ dibagi menjadi senyawa-senyawa yang menghambat saluran pengantar Na^+ membrane apeks pada sel epitel duktus pengumpul (misalnya amilorid, triamteren) dan antagonis aldosteron yang juga memiliki efek farmakologis utama pada duktus pengumpul (Spironolakton). Walaupun senyawa ini umumnya tidak efektif sebagai senyawa diuretik jika digunakan tersendiri, senyawa ini mungkin berguna untuk membatasi pembuangan K^+ dan Mg^{+} ginjal atau untuk memperbesar respon terhadap golongan diuretik lainnya (Ooi & Colucci, 2012).

2.11.2.2.3 Beta blocker

Beta bloker merupakan antagonis yang mengaktifkan sistem simpatis, secara signifikan terbukti bermanfaat dalam jangka panjang pada gagal jantung yang berat. Penambahan beta-bloker pada terapi konvensional dikaitkan dengan dampak yang signifikan pada morbiditas dan mortalitas. Beta-bloker mengurangi perkembangan CHF pada pasien dengan gangguan fungsi ventrikel jika diberikan awal periode pasca infark miokard (NHFA, 2011). Beta-bloker dapat memperlambat perkembangan penyakit, mengurangi rawat inap dan mengurangi angka kematian pada pasien gagal jantung sistolik (DiPiro *et al.*, 2015).

Beta blocker yang selektif (dikenal juga sebagai cardioselective beta-blockers), misalnya bisoprolol, bekerja pada reseptor beta 1, tetapi tidak spesifik untuk reseptor beta- 1 saja oleh karena itu penggunaannya pada pasien dengan riwayat asma dan bronkhospasma harus hati- hati. Beta- blocker yang non-selektif (misalnya propanolol) memblok reseptor beta 1 dan beta 2 (DiPiro *et al.*, 2015). Beta blocker yang mempunyai aktivitas agonis parsial dikenal sebagai aktivitas simpatomimetik intrinsic (ISA), misalnya acebutolol, bekerja sebagai stimulan- beta pada saat aktivitas adrenergik minimal (misalnya saat tidur) tetapi akan memblok aktivitas beta pada saat aktivitas adrenergik meningkat (misalnya saat berolah raga). Hal ini menguntungkan karena mengurangi bradikardi pada siang hari. Beberapa beta blocker, misalnya labetolol, dan carvedilol, juga memblok efek adrenoseptor- alfa perifer. Obat lain, misalnya celiprolol, mempunyai efek agonis beta- 2 atau vasodilator (Lyrawati, 2008).

Mekanisme kerja reseptor beta 1 adrenergik adalah seperti pada gambar dibawah ini



Gamabar 2.14 Mekanisme Kerja Reseptor Beta 1 Adrenergik (Rengo *et Al.*, 2013)

Adanya ligan yang menempel pada receptor beta 1 adrenergik akan mengaktivasi protein Gs yang mengaktifkan jalur adenilat siklase. Aktivasi adenilat siklase menyebabkan peningkatan kadar cAMP, menstimulasi PKA untuk memfosforilasi berbagai protein Ca dan beberapa protein mikrofilamen (seperti troponin), menyebabkan efek peningkatan kontraksi otot jantung dan frekuensi

denyut jantung (Ikawati, 2014). Antagonis beta 1 adrenergik di blok sehingga tidak terjadi peningkatan kontraksi otot jantung dan frekuensi denyut jantung. karena apabila reseptor beta 1 adrenergik tidak diblok maka akan terjadi peningkatan denyut dan frekuensi denyut jantung (Rengo *et al.*, 2013).

2.11.2.2.4 Angiotensin II Reseptor Blocker (ARB)

Reseptor angiotensin II ditemukan pada pembuluh darah dan target lainnya. Disubklasifikasikan menjadi reseptor AT1 dan AT2. Reseptor AT1 memperantarai respon farmakologis angiotensin II, seperti vasokonstriksi dan penglepasan aldosteron. Dan oleh karenanya menjadi target untuk terapi obat. Fungsi reseptor AT2 masih belum begitu jelas. Banyak jaringan mampu mengkonversi angiotensin I menjadi angiotensin II tanpa melalui ACE. Oleh karena itu memblok sistem renin angitensin melalui jalur antagonis reseptor AT1 dengan pemberian ARB mungkin bermanfaat. ARB mempunyai banyak kemiripan dengan ACEI, tetapi tidak mendegradasi kinin (Gormer, 2007).

ARB tidak merangsang munculnya bradikinin dan tidak terkait efek samping batuk kering yang muncul pada ACE inhibitor. Pengeblokan reseptor AT1 secara langsung memungkinkan stimulasi reseptor AT2, menyebabkan vasodilatasi dan penghambatan remodeling ventrikel (Dipiro, 2015). Angiotensin II reseptor antagonis atau ARB dapat memberikan morbiditas dan mortalitas pada pasien gagal jantung yang menerima ACE inhibitor. namun dapat digunakan pada gagal jantung setelah infark miokard akut. Hiperkalemia pada penggunaan ARB perlu dimonitoring seperti pada penggunaan ACE inhibitor (NHFA, 2011).

Tabel II.11 Dosis ARB Pada Terapi Gagal Jantung

ARB	Dosis Awal (Mg)	Dosis Target (Mg)
Candesartan	4 / 8 (1 x/hari)	32 (1 x/hari)
Valsartan	40 (2 x/hari)	160 (2 x/hari)

(ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012)

2.11.2.2.5 Angiotensin Aldosteron

Antagonis aldosteron digolongkan sebagai diuretik hemat kalium, namun antagonis aldosteron juga memiliki efek baik tersendiri dalam menjaga keseimbangan Na⁺. Spironolakton dan eplerenon mengeblok reseptor

mineralokortikoid, tempat target aldosteron. Antagonis aldosteron menghambat reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium di ginjal. Antagonis aldosteron harus digunakan dengan hati-hati, dilakukan pemantauan ketat fungsi ginjal dan konsentrasi potasium. Antagonis aldosteron harus dihindari pada pasien dengan gangguan ginjal, memburuknya fungsi ginjal, pada kalium tinggi hingga normal atau riwayat hiperkalemia berat. Spironolakton juga berinteraksi dengan androgen dan reseptor progesteron yang dapat menyebabkan ginekomastia, impotensi dan ketidakaturan menstruasi pada beberapa pasien (DiPiro *et al.*, 2015).

2.11.2.2.6 Calcium channel blocker (CCB)

Calcium channel blockers (CCB) menurunkan influks ion kalsium ke dalam sel miokard, sel-sel dalam sistem konduksi jantung, dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Efek ini akan menurunkan kontraktilitas jantung, menekan pembentukan dan propagasi impuls elektrik dalam jantung dan memacu aktivitas vasodilatasi, interferensi dengan konstriksi otot polos pembuluh darah. Semua hal di atas adalah proses yang bergantung pada ion kalsium. Terdapat tiga kelas CCB: dihidropiridin (misalnya nifedipin dan amlodipin); fenilalkalamin (verapamil) dan benzotiazepin (diltiazem). Dihidropiridin mempunyai sifat vasodilator perifer yang merupakan kerja antihipertensinya, sedangkan verapamil dan diltiazem mempunyai efek kardiak dan digunakan untuk menurunkan heart rate dan mencegah angina (Lyrawati, 2008).

2.11.2.2.7 Obat inotropic positif

2.11.2.2.7.1 Digoxin

Digoxin melemahkan aktivasi sistem saraf simpatik yang berlebihan pada pasien gagal jantung, mungkin dengan mengurangi aliran simpatis pusat dan meningkatkan fungsi baroreseptor yang terganggu. Pertimbangkan digoxin awal terapi untuk membantu tingkat respon kontrol ventrikel. Untuk pasien dengan irama sinus normal, efek pada pengurangan gejala dan peningkatan kualitas-of-life yang jelas pada pasien dengan ringan sampai HF berat. Oleh karena itu, digoxin harus digunakan bersama-sama dengan terapi standar HF (inhibitor ACE, Beta blocker, dan diuretik) pada pasien dengan HF simptomatik untuk mengurangi rawat inap (DiPiro *et al.*, 2015).

2.11.2.2.7.2 Dobutamin

Dobutamin merupakan beta-1 dan beta-2-agonis reseptor yang memiliki efek inotropik ampuh tanpa menghasilkan perubahan yang signifikan dalam denyut jantung. Dobutamin meningkatkan indeks jantung karena stimulasi inotropik, arteri vasodilatasi, dan peningkatan variabel denyut jantung. Hal ini menyebabkan relatif sedikit perubahan berarti tekanan arteri dibandingkan dengan kenaikan lebih konsisten diamati dengan dopamin (DiPiro *et al.*, 2015).

2.11.2.2.7.3 Dopamin

Dopamin suatu katekolamin endogen, mempunyai kegunaan yang terbatas pada penggunaan sebagian besar pasien disfungsi ventrikel sistolik yang tidak sedang dalam keadaan syok karena gagal jantung primer, hemoragi, dehidrasi atau toksisitas dari obat vasodilator. Efek farmakologis dan hemodinamika dopamin sangat tergantung pada dosis. Pada dosis rendah kurang dari satu atau setara dengan 2µg/kg per menit dopamin menyebabkan vasodilatasi melalui stimulasi reseptor dopaminergik pascasinaps tipe 1 dan prasinaps tipe 2 pada sistem sirkulasi perifer serta vasodilatasi yang relatif selektif terhadap jaringan arteri ginjal dan organ visera. Efek ini mungkin berguna untuk meningkatkan aliran darah ginjal dan mempertahankan laju filtrasi glomerulus pada pasien yang sulit disembuhkan dengan diretik. Dopamine juga mempunyai efek langsung terhadap sel epitel tubulus ginjal dengan meningkatkan natriuresis (Ooi & Colucci, 2012).

2.11.2.2.8 Nitrovasodilator

2.11.2.2.8.1 Nitrat Organik

Sediaan nitrat organik, terutama isosorbid dinitrat merupakan senyawa yang relatif aman dan efektif untuk menurunkan tekanan pengisian ventrikel pada gagal jantung kongestif akut dan juga kronis. Efek utamanya adalah penurunan *preload* karena peningkatan kapasitas vena perifer. Senyawa nitrat juga dapat menyebabkan penurunan resistensi pembuluh pulmonal dan sistemik, terutama pada dosis yang lebih tinggi. Karena efek vasodilatasi yang relatif selektif terhadap sistem sirkulasi koroner epikardial, obat-obat ini dapat meningkatkan fungsi ventrikel sistolik dan diastolik dengan meningkatkan aliran koroner pada pasien iskemia. Namun, efeknya terbatas terhadap resistensi pembuluh sistemik dan adanya masalah toleransi farmakologis, telah membatasi penggunaan nitrat organik sebagai senyawa tunggal pada farmakoterapi gagal jantung (Ooi & Colucci, 2012).

2.11.2.2.8.2 Hydralazin

Aktivitas vasodilator hydralazin tidak diperantarai oleh senyawa hormon atau saraf apapun, dan mekanisme kerja selularnya pada otot polos vaskular masih belum dipahami. Pada gagal jantung, hydralazin mengurangi *afterload* ventrikel kiri dan kanan dengan mengurangi resistensi pembuluh sistemik dan pulmonal. Hal ini menyebabkan penambahan volume sekuncup selanjutnya pengurangan tegangan dinding ventrikel sistolik serta fraksi mengalir kembali atau berlawanan arah dengan normal karena insufisiensi katup mitral, efek hidralazin kecil terhadap kapasitas vena, sehingga efektif jika dikombinasikan dengan senyawa yang memiliki aktifitas venodilatasi (misal; nitrat organik) (Ooi & Colucci, 2012).

2.11.2.2.8.3 Hydralazine - Isosorbide Dinitrate (H-ISDN)

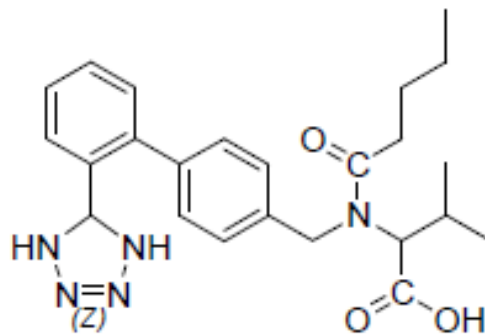
ISDN memiliki tindakan hemodinamik pelengkap. Nitrat sebagai venodilator, memproduksi penurunan preload. Hydralazine adalah vasodilator arteri yang langsung mengurangi resistensi vaskuler sistemik (SVR) dan meningkatkan *stroke volume* dan *cardiac output*. Pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$, kombinasi H-ISDN digunakan sebagai alternatif jika pasien intoleran terhadap ACEI dan ARB (DiPiro *et al.*, 2015).

2.11.2.3 Tinjauan Obat

2.11.2.3.1 Valsartan

2.11.2.3.1.1 Struktur Kimia Valsartan

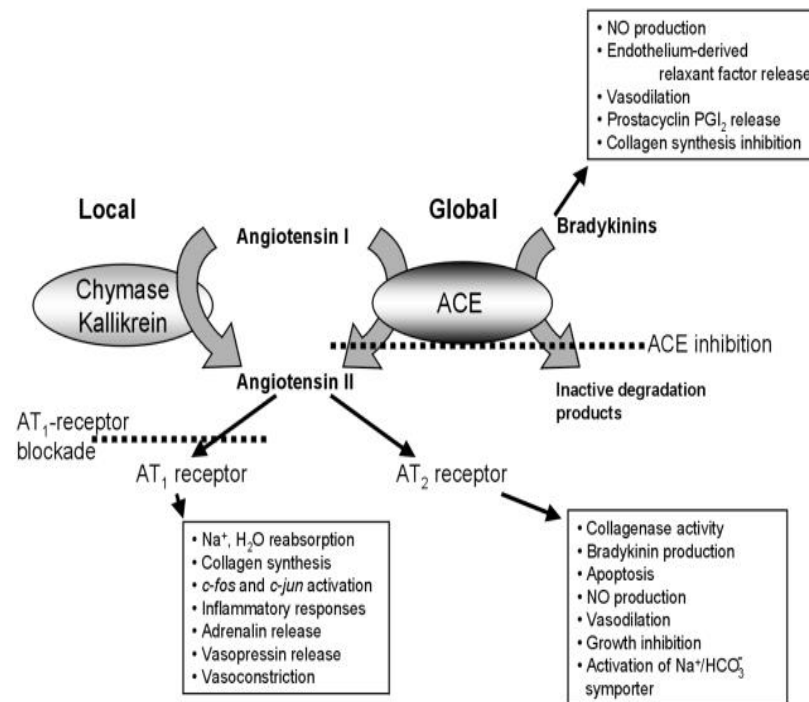
Valsartan adalah 3-methyl-2- [pentanoyl - [[4- [2- (2H-tetrazoyl-5-yl) fenil] fenil] metil] amino] acid –butanoic dengan rumus empiris $C_{24}H_{29}N_5O_3$. Berat molekul adalah 435.519 g/mol (**Gambar 2.16**). Valsartan adalah bubuk berwarna putih yang mudah larut dalam etanol, metanol, asetonitril dan sedikit larut dalam air. Koefisien partisi Valsartan adalah 0,033 ($\log P = 1,499$), menunjukkan bahwa senyawa ini hidrofilik pada pH fisiologis senyawa stabil saat penyimpanan dalam kondisi kering (Siddiqui *et al.*, 2011). Berikut contoh struktur kimia Valsartan.



Gambar 2.15 Struktur Kimia Valsartan, C₂₄H₂₉N₅O₃, BM : 435.519 G/Mol (Siddiqui *et al.*, 2011) (Journal of Applied Pharmaceutical Science 01 (04); 2011: 12-19)

2.11.2.3.1.2 Mekanisme kerja

Valsartan memberikan efek langsung sebagai antagonisme pada reseptor angiotensin II (AT₂), berbeda dengan ACE inhibitor. Valsartan menggeser angiotensin II dari reseptor AT₁ dan menghasilkan efek penurunan tekanan darah melalui mengantagonis vasokonstriksi yang diinduksi AT₁, pembebasan aldosteron, katekolamin, vasopresin arginin, pengambilan air dan respon hipertropik. Mekanisme ini menghasilkan blokade yang lebih efisien terhadap efek angiotensin II jantung dengan efek samping lebih sedikit dibandingkan inhibitor ACE (Bissessor & White, 2007).



Gambar 2.16 Sistem Renin-angiotensin-aldosteron (RAAs) dan tempat kerja angiotensin receptor blockers (ARB) dan enzyme (ACE) inhibitor angiotensin-converting (Webb & de Gasparo, 2001)

ACE inhibitor bekerja dengan menghambat kininase II dan degradasi bradikinin yang menghasilkan peningkatan kadar bradikinin. Peningkatan bradikinin menyebabkan vasodilatasi melalui pelepasan oksida nitrat endotel tetapi juga bertanggung jawab untuk intoleransi ACE inhibitor dengan batuk. ARB bertindak dengan mekanisme yang berbeda dari inhibitor ACE dengan menghalangi pengikatan angiotensin II pada reseptor AT₁. Produksi angiotensin II tidak terpengaruh. Bradikinin dimetabolisme dalam mode normal dan ini mungkin setidaknya sebagian menjelaskan frekuensi yang lebih rendah dari batuk dibandingkan dengan inhibitor ACE (Bissessor & White, 2007).

2.11.2.3.1.3 Farmakodinamik Valsartan

Valsartan menghambat efek pressor dari angiotensin II infus. Dosis oral 80 mg menghambat efek pressor oleh sekitar 80% pada puncaknya dengan sekitar 30% penghambatan bertahan selama 24 jam. Tidak ada informasi tentang pengaruh dosis yang lebih besar tersedia. Penghapusan umpan balik negatif dari angiotensin II menyebabkan peningkatan 2 sampai 3 kali lipat di renin plasma dan konsekuensi

kenaikan angiotensin II konsentrasi plasma pada pasien hipertensi. Minimal penurunan aldosteron plasma diamati setelah pemberian valsartan; sangat sedikit efek pada kalium serum diamati. Dalam studi multi-dosis pada pasien hipertensi dengan insufisiensi ginjal stabil dan pasien dengan hipertensi renovaskular, valsartan memiliki efek tidak klinis yang signifikan pada tingkat glomerular filtration, fraksi filtrasi, kreatinin, atau aliran plasma ginjal. Dalam studi multi-dosis pada pasien hipertensi, valsartan tidak memiliki efek penting pada kolesterol total, trigliserida puasa, glukosa serum puasa, atau asam urat (Bissessor Naylin, 2007).

2.11.2.3.1.4 Farmakokinetik Valsartan

Valsartan memiliki paruh 6 jam (Chiolero dan Burnier 2006) sebagian besar protein terikat ke albumin (95%) dan mengalami first pass metabolisme yang signifikan dalam hati dengan bioavailabilitas rendah sekitar 25%. Kadar plasma puncak terjadi 2 jam setelah pemberian dosis. Valsartan diekskresikan sebagai metabolit tidak aktif dalam tinja dan kurang dari seperlima dalam urin. Studi mengevaluasi farmakokinetik valsartan pada pasien usia lanjut (lebih dari 70 tahun) menunjukkan penurunan bersihan plasma dan eliminasi dan sedikit mengalami pemanjangan waktu paruh. Dosis harus hati-hati dititrasi pada orang tua untuk mencapai efek yang diinginkan (Bissessor Naylin, 2007).

Sebuah penelitian farmakokinetik pada 16 relawan sehat menunjukkan kurva AUC, administrasi valsartan serupa antara hari pertama sampai hari ke kedelapan makanan menurunkan AUC dan puncak konsentrasi plasma sekitar 40% dan 50%. Beberapa perbedaan parameter farmakokinetik ada antara sukarelawan sehat dan pasien dengan gagal jantung. Menemukan bahwa berbagai dosis valsartan mencapai konsentrasi maksimum selama 3 jam pada 18 pasien dengan gagal jantung sistolik, waktu paruh eliminasi adalah sekitar 5-7 jam. Hal tersebut mirip dengan pasien tanpa gagal jantung, berarti AUC dan nilai konsentrasi maksimum menunjukkan hubungan dosis-respons yang linear (Ripley, 2005).

2.11.2.3.1.5 Dosis Valsartan

Valsartan harus dimulai dengan dosis 40 mg dua kali sehari pada pasien gagal jantung. Berbeda dengan dosis hipertensi, valsartan dapat diberikan sekali sehari. Valsartan harus dititrasi kira-kira setiap 2 minggu sampai dosis 160 mg dua

kali sehari terutama disediakan untuk pasien yang *intolerant* terhadap ACE inhibitor (Ripley, 2005).

Pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri setelah infark miokard dosis awal yang dianjurkan adalah 20 mg dua kali sehari kemudian dititrasi dengan target 160 mg dua kali sehari sebagai ditoleransi. Hal ini dapat dimulai pada pasien stabil 12 jam setelah infark miokard akut. (Bissessor Naylin, 2007).

2.11.2.3.1.6 Kontraindikasi

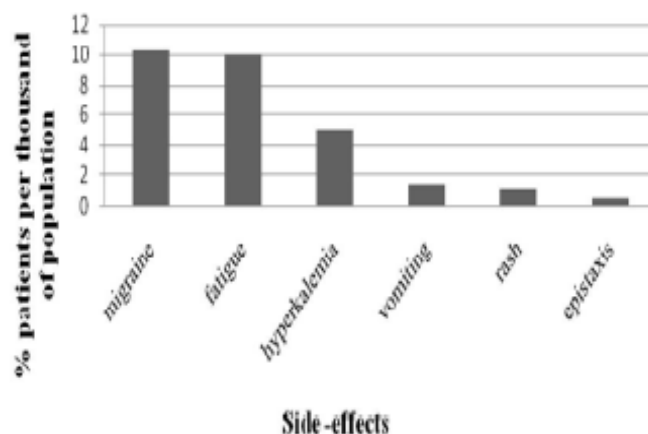
Ada sejumlah kontraindikasi untuk valsartan, termasuk hipersensitivitas baik valsartan atau antagonis reseptor angiotensin lainnya, stenosis arteri ginjal bilateral, dan kehamilan. Valsartan harus dihentikan setelah kehamilan terdeteksi, seperti obat yang bekerja pada Raas memiliki sejumlah efek janin termasuk hipotensi, neonatal hipoplasia tengkorak, anuria, gagal ginjal, dan kematian (Bissessor Naylin, 2007).

Selama inisiasi terapi, hipotensi dan hiperkalemia dapat terjadi, terutama pada pasien dengan gagal jantung atau pasien infark miokard pasca. Dosis kecil harus digunakan pada pasien yang volume yang habis dengan koreksi dehidrasi pertama. Penurunan fungsi ginjal dapat terjadi dengan inisiasi dan fungsi ginjal harus dipantau secara ketat terutama pada pasien dengan gagal jantung berat. Perubahan fungsi ginjal harus diantisipasi dan penyesuaian dosis valsartan atau bersamaan obat mungkin diperlukan. Valsartan harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan stenosis arteri ginjal unilateral dan insufisiensi ginjal yang sudah ada sebelumnya. Inisiasi dosis rendah diperlukan dalam output negara dan dosis rendah rendah dianjurkan pada pasien dengan disfungsi hati yang signifikan (Bissessor Naylin, 2007).

2.11.2.3.1.7 Efek Samping

Menurut sebuah penelitian pasca pemasaran dilakukan pada 12.881 pasien di Inggris (studi keamanan terbesar dilakukan pada valsartan seperti dilansir dari kriteria MEDLINE dan EMBASE), malaise adalah peristiwa yang paling sering dilaporkan (13,7 persen per 1.000 pasien-bulan). Pusing (11,7%), sakit kepala dan migrain (10,3%) diikuti setelahnya. Epistaksis (0,5%), kelelahan (10%), ruam (1,1%) muncul reaksi obat berlabel buruk yang terkait dengan Valsartan. kekakuan sendi, kram otot, mialgia ditambahkan ke daftar (Siddiqui *et al.*, 2011).

fungsi ginjal disertai bersihan kreatinin, ekskresi elektrolit dan ekskresi asam urat tidak berpengaruh terhadap pemberian valsartan (Saydam *et al.*, 2007). Efek samping lain dilaporkan obat yang dosis-terkait hipotensi ortostatik, ruam, hiperkalemia (5%), gangguan saluran pernapasan, mual, muntah (1,4%), intoleransi, diarrohea, dyspnoea impotensi / kegagalan ejakulasi, dispepsia, edema (Siddiqui *et al.*, 2011). Berikut ringkasan efek samping dari Valsartan.



Gambar 2.17 Efek Samping Valsartan (Siddiqui *et al.*, 2011) (Journal of Applied Pharmaceutical Science)

2.11.2.3.1.8 Sediaan Valsartan di Indonesia

Berikut adalah sediaan Valsartan yang ada di Indonesia

Tabel II.12 Sediaan Valsartan di Indonesia

No	Merk/pabrik	Dosis	Bentuk sediaan
1	CO DIOVAN Novartis indonesia	Valsartan dan hidroklortiazid (80/12.5 mg; 160/2.5 mg; 160/25 mg) Dosis: sehari 1 mg tablet	Tablet salut selaput 80/12.5
2	DIOVAN Sandoz	Valsartan Dosis yang dianjurkan 80 mg 1x/hr, dapat ditingkatkan sampai 160 mg 1x/hr. Gagal jantung awal 40 mg 2x/hr. Pasca infark miokard awal 20 mg 2x/hr	Tablet salut selaput 40 mg; 80 mg; 160 mg

(ISO Indonesia, 2013) (MIMS Indonesia, 2013)